Aus dem Pathologischen Institut Erlangen.

II.

Untersuchungen
über
die in der Submukosa des Dünndarms vorkommenden epithelialen Tumoren.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
medizinischen Fakultät
der
K. B. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen
vorgelegt von

Erich Toenniessen
aus Schweinfurt.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Dezember 1908.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. VIII. Band. 2. Heft.

Berlin 1909.
Druck von L. Schumacher, N. 24.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Referent: Herr Prof. Dr. G. Hauser.
Dekan: Herr Prof. Dr. L. Heim.

Die vorliegenden Untersuchungen haben zum Gegenstand eine Art von Geschwülsten, für deren Beurteilung gerade die jüngsten Ergebnisse der Forschung ausserordentlich wertvoll sind, ja zum Teil sogar erst den absolut notwendigen Anhalt bieten. Das Material, welches mir zur Verfügung stand, hatten die Herren Dr. Merkel in Erlangen und Dr. Thorel in Nürnberg unabhängig voneinander gesammelt und auch grösstenteils schon zu mikroskopischen Präparaten verarbeitet. Es sind im Ganzen elf Fälle. Zur genaueren Untersuchung war es aber noch nicht gekommen und demgemäss war auch die Diagnose noch nicht gestellt worden. Die Tumoren wurden vorläufig nur als Darmgeschwülste bezeichnet und im Anschluss an einen später zu erwähnenden Fall in der Literatur wurde angenommen, dass es sich vielleicht um Endotheliome handeln könnte. Herr Dr. Merkel übergab mir sowohl seine eigenen als auch die ihm von Herrn Dr. Thorel überlassenen Fälle zur Publikation. Ich möchte mir gleich an dieser Stelle erlauben, beiden Herren hierfür meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Zur ersten Orientierung will ich den makroskopischen Befund, der bei sämtlichen Fällen im Prinzip vollständig der gleiche ist, im voraus geben. Es handelt sich um kleine Tumoren von Stecknadelkopf- bis fast Haselnussgrösse, die sich im Bereich des ganzen Dünndarms bis zur Ileocöcalklappe herabfinden, und zwar meist dem Mesenterialansatz gerade gegenüber. Fast in allen Fällen waren sie multipel. Die Schleimhaut zog anscheinend intakt über sie hinweg und war verschieblich, ebenso waren die Knötchen selbst auf der Unterlage nicht fixiert. Sie fühlten sich derb an

und zeigten auf dem Durchschnitt weisslich-gelbe Farbe. Die Serosa sowie die Schleimhaut war stets frei von Erscheinungen einer Entzündung oder Metastasierung.

Ich wende mich jetzt zur Beschreibung der feineren Organisation, indem ich die einzelnen Fälle für sich abhandle. Den Sektionsbefund lasse ich nur insoweit folgen, als er sich auf den Magendarmkanal bezieht, da die übrigen Organe keine Veränderungen aufweisen, welche mit den Tumoren in Zusammenhang stehen könnten.

Fall I. Protokoll-Nr. 23, 1901. Frau, 51 Jahre alt.

Leichendiagnose: Cholelithiasis. Vollständige Verlegung des Ductus choledochus durch einen taubeneigrossen, an einer Stelle fazettierten Stein. Druckgeschwür im Duodenum mit enormem Bluterguss ins Dünndarmlumen. Sekundäre Leberzirrhose (Gallenstauung). Milztumor. Lungenödem. Hochgradiger Ikterus sämtlicher Organe.

Sektionsbefund des Magendarmkanals: Im Magen kein Blut, Schleimhaut blass, keine Erosionen. Der Dünndarm enthielt in den oberen Partien Chymus, dann folgt galliger Kot, später grosse mit Blut und Blutgerinnseln erfüllte Darmabschnitte. Der letzte Meter oberhalb der Ileocöcalklappe enthält besonders grosse Blutmassen. Während der Inhalt des Dünndarms die Farbe des Blutes hat, findet sich im Dickdarm der blutige Kot von der Klappe an zuerst braunrot, dann grauschwarz und schliesslich im Rektum teerfarben. Im Dünndarm finden sich mehrere (5?) derbe submuköse Knötchen bis zu Erbsengrösse, zwei grössere an der Klappe. Mesenterialdrüsen nicht vergrössert. Darmserosa überall glatt und glänzend. Pankreas ohne Veränderungen, nicht verwachsen, auf dem Durchschnitt sehr blass.

Nach dem Protokoll finden sich also im Dünndarm mehrere derbe submuköse Knötchen bis zu Erbsengrösse, zwei grössere an der Ileocöcalklappe. Von fünf Knötchen ist mikroskopisches Material vorhanden. Das nach der Bezeichnung am weitesten nach oben gelegene ist das grösste — ungefähr wie eine flachgedrückte Erbse (die beiden letzten von der Ileocöcalklappe sind anscheinend nicht zu Präparaten verwendet worden) und lässt die typische Struktur, die den sämtlichen Fällen zugrunde liegt, sehr ausgeprägt erkennen.

Die Schichten der Darmwand ziehen bis dicht an den Tumor ohne irgendwelche Veränderungen parallel nebeneinander hin. Dann weichen die Mukosa und die Muskularis weit auseinander dadurch, dass sich das Bereich der Neubildung zwischen beide hereinschiebt. Die einzelnen Schichten des Darms verhalten sich dabei folgendermassen: Die Muskularis bildet die Unterlage für den Tumor und erleidet durch ihn keine Abweichung von ihrer Ebene, sie zieht der ganzen Richtung nach gradlinig unter ihm weiter. Die Submukosa enthält — wie schon aus dem makroskopischen Befund im voraus anzunehmen war — die Tumorelemente. Sie weicht in ihrer Faserung vor Beginn des eigentlichen Geschwulstknotens allmählich ausein-

ander und verbreitert sich dann unter Aufnahme der Tumorelemente zu einem ungefähr halbkugelförmigen Gebilde, welches mit seiner abgeflachten Basis an die Ringmuskulatur grenzt und beim vorliegenden Präparat den zweifachen Dickendurchmesser der angrenzenden Darmwand besitzt. Die Mukosa weicht, da sie sich der in das Darmlumen prominierenden Oberfläche anpassen muss, bei Beginn des Tumors von ihrer Richtung ab und steigt unter mehr oder weniger scharfem Winkel steil in die Höhe. Sie überzieht den Tumor in ununterbrochenem Verlauf. Der Tumor im Ganzen macht schon beim ersten Ueberblick den Eindruck einer in sich geschlossenen Neubildung und ist gegen das umgebende Gewebe scharf abgegrenzt.

Nach dieser allgemeinen Uebersicht wende ich mich jetzt zur Beschreibung der feineren histologischen Details.

Die Serosa zieht ohne jede Veränderung unter dem Bereich des Tumors hinweg. Die Muskularis zeigt auch keine Beeinflussung durch die Neubildung: es fehlt jedes Zeichen von Hypertrophie und Atrophie, sowie von entzündlicher Infiltration. Die zirkuläre Schicht ist durch den Tumor etwas flach gedrückt, einzelne Bündel weichen infolge prominierender Tumorzellkomplexe etwas auseinander.

Die Submukosa hat in der Umgebung des Tumors ein ziemlich lockeres Gefüge, das Gewebe ist mässig zellreich, ohne entzündliche Erscheinungen. Es lockert sich in nächster Nähe des Geschwulstknotens noch etwas mehr auf und zeigt mehrere grössere Gefässe teils quer, teils längs getroffen. Noch ausserhalb des Bereiches der Hauptgeschwulst nimmt die Submukosa einige abgekapselte Nester von Tumorzellen auf und geht bei Beginn des Tumors direkt in dessen Stroma über, in dem sich ihre Fasern denen des Geschwulststromas tangential anlegen. Die Mukosa ist über dem Tumor in verschieden hohem Grade verschmälert, ihre dem Darmlumen zugekehrte Oberfläche, die sonst infolge der Zotten eine unregelmässige, stark gebuchtete Kontur zeigt, bedeutend abgeflacht, jedenfalls infolge der über dem Tumor herrschenden Spannung. Die Zotten sind viel weniger stark ausgebildet und auch seltener als auf der Schleimhaut der Umgebung, aber deutlich erhalten. Das Oberflächenepithel ist verloren gegangen. Eine Basalmembran jedoch scheint als eine Verdichtung der Maschen des Stratum proprium erhalten geblieben zu sein; sie ist sehr deutlich über dem Tumor wahrnehmbar und bildet die Grenze nach dem Darmlumen zu.

Die Lieberkühnschen Krypten sind über dem ganzen Tumor erhalten, und zwar anfangs, wo die Schleimhaut steil an der Geschwulst hinaufzieht, in ganz normaler Zahl und Anordnung, aber nach der Höhe des Tumors zu immer seltener. Hier sieht man ihre Stelle zum grössten Teil durch Komplexe von Tumorzellen eingenommen. Doch lassen sich zum mindesten Teile der Darmdrüsen auch auf der Höhe des Tumors fast

auf jedem Schritt nachweisen, so dass beide Zellelemente direkt nebeneinander, aber doch nie in kontinuierlicher Verbindung, sondern immer getrennt zu sehen sind.

Das Stratum proprium setzt sich als lockeres, ziemlich zellarmes Ge-Gewebe über den Tumor fort. Es zeigt über ihm keinerlei Wucherungs- oder Entzündungsvorgänge, scheint hier im Gegenteil noch zellärmer zu sein.

Die Schleimhaut ist gegen den Tumor zu durch ihre Muskularis im allgemeinen scharf abgegrenzt — auch wenn sich an gewissen Stellen vorgeschobene Nester von Tumorzellen in ihr finden. Diese sind jedoch vollkommen abgekapselt. Das Verhalten der Muscularis mucosae wird wegen ihrer Beteiligung am Aufbau des Tumors erst zugleich mit diesem abgehandelt.

Der Tumor selbst setzt sich aus zwei Gewebsarten zusammen: aus den Geschwulstzellen und aus Stützgewebe. Er zeigt einen typisch alveolären Bau. Die Geschwulstzellen sind scharf gegen das Stroma unterschieden und füllen in verschieden geformten Komplexen die Maschen der bedeutend verbreiterten und verdichteten Submukosa. Man sieht sie zum Teil in längeren, schmalen Strängen, zum Teil in mehr rundlichen Nestern von verschiedener Grösse, zum Teil auch in ganz unregelmässig begrenzten Haufen angeordnet. Sie zeigen in vorliegendem Präparat keinerlei Gruppierung zu irgendwelcher Organbildung, wie etwa zu drüsiger Differenzierung und liegen ohne Zwischensubstanz kompakt, wie es der Benennung epithelial entspricht, aneinander. Gegen die Mesenchymelemente des Stromas sind sie absolut scharf abgegrenzt. Von den Fasern dieses Stromas werden sie überall dicht umschlossen, also auch da, wo sie ausserhalb der Peripherie des im Ganzen in sich geschlossenen Geschwulstknotens angetroffen werden und den Eindruck eines in die Umgebung fortschreitenden Wachstums machen. Solche Zellnester fanden sich besonders auf der Höhe des Tumors im Stratum proprium der Mukosa, und zwar hier meist in grösseren abgerundeten Komplexen, sowie an der Basis des Tumors in den Bereich der angrenzenden Submukosa vorgeschoben. In der Ring- und Längsmuskulatur dagegen finden sie sich nicht.

Die Tumorzellen im einzelnen haben ungefähr die gleiche Grösse wie die Zellen der Lieberkühnschen Krypten. Sie sind auch unter sich sämtlich gleich gross. In ihrer Form weichen sie jedoch vom Oberflächen- und Drüsenepithel deutlich ab: sie sind polygonal, im allgemeinen ungefähr der Sechsecksform entsprechend. Diese Form zeigte sich besonders da, wo die Zellen innerhalb der grösseren Komplexe die Möglichkeit hatten, sich nach allen Richtungen gleichmässig auszudehnen bzw. nach allen Richtungen dem gleichen Gegendruck ausgesetzt waren. Unter diesen Bedingungen war die Sechsecksform oft sogar äusserst regelmässig.

Der Kern der Zellen ist ungefähr ein Drittel des Zelldurchmessers gross, bläschenförmig und regelmässig abgerundet. Er ist bald heller, bald dunkler gefärbt, zeigt ein deutliches Chromatingerüst mit gleichmässiger Verteilung der chromatischen und achromatischen Substanz und meist ein bis zwei Nukleolen. Man sieht keinerlei Zeichen einer Proliferation, wie mitotische Figuren, noch Zeichen einer Degeneration. In den kleineren Komplexen sowie an der Peripherie der grösseren Nester, wo die Zellen dem Druck der Stromafasern direkt ausgesetzt waren und sich ihm anpassen mussten, sind sie abgeplattet und haben demgemäss auch spindelige Kerne.

Das Protoplasma zeigt eine feine Körnelung. Den Farbstoffen gegenüber (Hämatoxylin, Alaunkarmin, Eosin, Pikrinsäure) verhalten sich die Tumorzellen wie die Zellen des Darmepithels und der Drüsen; sie sind gut und gleichmässig färbbar wie diese, und zwar zeigen sie die gleiche Affinität zu den Farbstoffen. Da wo die Kerne infolge des Druckes der Umgebung dichter gedrängt liegen, machen die Tumornester den Eindruck, als ob sie sich intensiver färbten als die normalen Epithelzellen, doch ist dies selbstverständlich nur ein scheinbarer Befund.

Das Stroma des Geschwulstknotens ist reichlich entwickelt. Es zeigt ein bedeutend dichteres Gefüge als das Bindegewebe der benachbarten Submukosa und ist dementsprechend auch zellreicher, aber ohne jede entzündliche Infiltration. Die Kerne des Bindegewebes sind gut gefärbt, ebenso die Fasern. Diese zeigen ihre fibröse Struktur sehr deutlich, nirgends findet sich ein Anzeichen irgend einer Degeneration. Ueberhaupt scheint das Stromagewebe konsistenter und widerstandsfähiger zu sein als die Tumorzellen, da sich die Verdichtungserscheinungen nur an diesem zeigen.

Das Stroma setzt sich aus zwei Elementen zusammen, welche vollkommen miteinander verflochten sind: aus den bedeutend vermehrten und verdichteten Fasern der Submukosa sowie aus Muskelelementen, welche aus der Muscularis mucosae, vielleicht auch aus der Muscularis circularis stammen. Die Beteiligung der Muscularis mucosae lässt sich sehr deutlich verfolgen. Anfangs steigt sie als scharf begrenzter Strang mit der übrigen Mukosa am Tumor in die Höhe. Bald aber beginnt sie Züge in das Stroma des Tumors hineinzusenden, während sie nach der Mukosa zu noch keine gröberen Faserzüge abspaltet. Solange bleibt sie die scharfe Grenze zwischen Schleimhaut und Tumor. Endlich erfährt sie jedoch auch nach der Mukosa hin eine weitere Aufsplitterung, wenn auch ein stärkerer Zug ihrer Fasern als Forisetzung der ursprünglich ungeteilten Schichte erhalten bleibt. Wie schon erwähnt, finden sich auf der Höhe des Geschwulstknotens die Nester der Tumorzellen auch im Bereich der Mukosa und sind dabei regelmässig von mehrfachen Schichten ihres Stromas umhüllt. Dieses wird von den abgespalteten Fasern der Muscularis mucosae und von binde-

gewebigen Elementen gebildet. Auf diese Weise stammt in den peripheren Teilen der Geschwulst ein nicht unbeträchtlicher Teil des Stromas aus der Muscularis mucosae.

Im übrigen erreicht die Wechselbeziehung zwischen Stroma und Tumorzellen an manchen Stellen der Geschwulst eine fast organähnliche Regelmässigkeit des Aufbaues. Dies zeigt sich besonders da, wo die grösseren abgerundeten Zellnester in mehrfacher Zahl nebeneinander liegen. Sie sind stets von zahlreichen, konzentrisch geschichteten Lagen der Stromafasern umgeben und liegen so vollkommen abgekapselt in typischen Alveolen. Um die kleineren strangförmigen Gebilde der Tumorzellen herum kommt es natürlich nicht zu einer derart konzentrischen Anordnung der Stromafasern. Die Geschwulstzellen sind jedoch überall von mehreren Lagen ihrer Stromafasern eingeschlossen, auch da, wo sie sich wie schon beschrieben über den Bereich des im ganzen abgekapselten Geschwulstknotens vorgeschoben finden. Die Nester, welche in der Mukosa gelegen sind, zeigen dies besonders deutlich, da sich das Gewebe des Stromas gegen das retikuläre Gewebe des Stratum proprium infolge seines Färbeunterschiedes scharf abhebt. Die konzentrische Schichtung des Stromas ist peripher, wo es den Tumor gegen die Umgebung abgrenzt, noch viel massiger ausgebildet als im Inneren des Tumors zwischen den einzelnen Zellnestern.

2. Tumor von Fall I. Nicht ganz hanfkorngross. Die Nester der Tumorzellen sind hier meist zu grossen, abgerundeten Komplexen gruppiert. Das Stroma ist spärlicher als im ersten Knoten, auch lockerer. Es bildet ein Gerüstwerk mit weiten Maschen. Die Mukosa wird hier auf der Höhe des Tumors fast vollständig von runden, ziemlich grossen Zellnestern eingenommen, die in den Maschen ihres wabenförmig aufgebauten Stromas liegen. Durch die Menge der Tumorelemente, die die Mukosa in sich aufgenommen hat, ist sie gegen ihren normalen Durchmesser um das Dreifache verdickt. Trotz der reichlichen Aufsplitterung der Muscularis mucosae nach beiden Seiten hin, ist doch ein stärkerer Zug ihrer Muskelfasern als Grenze zwischen Mukosa und Submukosa überall erhalten geblieben und deutlich erkennbar. Mit Ausnahme der in der Mukosa liegenden Nester ist der Tumor durch die peripheren Schichten seines Stromas gegen die Umgebung ebenso scharf abgegrenzt wie Tumor 1 dieses Falles.

Die Geschwulstzellen sind vollkommen undifferenziert und zeigen keinerlei Unterschiede gegenüber den schon beschriebenen.

3. Tumor von Fall I. Hanfkorngross. Zeigt den typischen, fast organähnlich regelmässigen Bau, den diese Geschwülste sämtlich haben, sehr deutlich, besonders die Mitbeteiligung der Muscularis mucosae am Stroma sowie die konzentrische Schichtung der peripheren, den Tumor scharf begrenzenden Stromafasern.

Die Mukosa ist auf der Höhe des Tumors durch Aufnahme von Tumor-

zellnestern auch hier verbreitert (ungefähr um das Doppelte), die Lieberkühnschen Drüsen in normaler Anordnung fast bis hierhin erhalten; dann wird plötzlich ihre Stelle durch Geschwulstelemente eingenommen. Doch enthält die Schleimhaut auch an der stärksten Prominenz des Tumors noch mehrere vollkommen unveränderte Krypten, die sich sehr deutlich von den dicht daneben liegenden undifferenzierten Tumorzellen abheben.

In der Submukosa neben dem Tumor mehrere grosse Gefässe, Stroma des Tumors äusserst gefässarm.

I, 4. Etwas kleiner als 3. Stroma reichlicher entwickelt, die Geschwulstzellen in sehr dichtem Maschenwerk eingeschlossen; dieses sendet bei grösseren Komplexen feinere Züge in das Innere der Zellnester hinein, so dass diese dadurch septiert werden. Oefter zeigen sich die Bindegewebszüge inmitten der Tumorzellen quergetroffen: man sieht dann die isolierten einzelnen spindeligen Zellen des Stromas, manchmal auch den Hohlraum einer Kapillare rings von den dicht aneinanderliegenden Geschwulstzellen umgeben. Dieses Bild wird bei einem anderen Tumor, wo es sich viel ausgeprägter findet, noch eingehender beschrieben werden. Das Stromagewebe ist hier zum Teil etwas weniger deutlich gezeichnet, glasig, besonders in den schmalen rings von Tumorzellen umschlossenen Zügen.

Die Tumorzellen sind trotz der breit angelegten Stromaschichten anscheinend nicht besonders eingeengt; sie sind an der Peripherie der einzelnen Nester nicht wie in den schon beschriebenen Fällen abgeplattet mit spindeligem Kern, sondern kubisch, in einzelnen Partien sogar deutlich zylindrisch. Der Kern liegt dabei aber nicht basal (wie bei den Lieberkühnschen Drüsen), sondern zentral: er ist durch einen hohen Protoplasmastreifen vom umgebenden Bindegewebe getrennt. Diese Konfiguration ist aber wahrscheinlich als Kunstprodukt aufzufassen — das Präparat zeigt die Erscheinungen einer geringgradigen Schrumpfung — und es ist klar, dass bei einem schrumpfenden Komplex die oberflächlich liegenden Zellen auf einer geringeren Fläche nebeneinander Platz haben müssen; dabei nimmt ihr tangentialer Querdurchmesser ab, ihr Längsdurchmesser zu und es resultiert eine Zylinderform.

Sonst zeigen die Tumorzellen den gewöhnlichen Befund. Die Submukosa enthält in nächster Umgebung des Tumors zahlreiche grössere Gefässe, das Stroma selbst ist sehr gefässarm.

I, 5. Etwas kleiner wie 4, fast identisch mit II, 2. Nur zeigt er im ganzen einen weniger kompakten Aufbau. Er erreicht nicht ganz die Muscularis circularis und ist von ihr durch eine Schicht normaler Submukosa getrennt, die an dieser Stelle mehrere grosse Gefässe führt.

Fall II. Protokoll-Nr. 232, 1901. Mann, 73 Jahre alt.

Leichendiagnose: Schrumpfniere und ausgedehnte periphere Arteriosklerose, hochgradige Arteriosklerose der Aorta descendens. Herzhypertrophie. Lungen-

infarkt, Lungenödem. Spitzennarben in den Pleuren. Stauungsleber und Stauungsmilz. Pankreasblutung. Stauungskatarrh des Magendarmkanals, linksseitige Leistenhernie, divertikelartige Ausbuchtung der Harnblase, doppelseitige Hydrozele, Höhlenhydrops, Gehirnatrophie, Hydrocephalus mässigen Grades, Pachymeningitis chronica diffusa.

Sektionsbefund des Magendarmkanals: Magenschleimhaut hyperämisch mit vereinzelten Blutungen. Im Darmkanal ausgedehnte Stauungshyperämie, stellenweise Follikelschwellungen und kleine Blutungen. Die Mesenterialgefässe zeigen gleichfalls hochgradige Verdickung ihrer Wand und klaffendes Lumen.

Im Dünndarm ein kleines submuköses Knötchen.

Pankreas sehr blutreich, Substanz stark reduziert.

In dieser Leiche fand sich also ein solitärer Dünndarmtumor; er war nur klein, nicht ganz hanfkorngross. Das Stroma ist ziemlich reichlich entwickelt, es zeigt deutliche Fibrillen- und Kernfärbung. Die venöse Stauung (siehe Befund) ist sehr ausgeprägt: in der Umgebung des Tumors sieht man stark gefüllte Venen, im Tumor selbst ebenfalls mehrere Gefässe, welche Blutreste enthalten. Doch ist das Tumorgewebe viel ärmer an Gefässen als das Stratum proprium der Mukosa. In diesem findet sich auch zellige Infiltration (siehe Sektionsbefund: Stauungskatarrh des Magendarmkanals) — dagegen nicht im Tumor selbst. Die Zellen des Tumors sind nur selten zu grösseren Nestern gruppiert, sie liegen meist dichtgedrängt in kleineren Verbänden und dringen nicht in die Muscularis circularis vor. Im übrigen zeigen sie keine Unterschiede gegenüber den Zellen der anderen Tumoren.

Da die Gefässe infolge ihres reichlichen Gehaltes an Blutelementen und ihrer prallen Füllung überaus deutlich zu verfolgen sind, wird bei diesem Tumor die Lage der Zellnester zu den perivaskulären Lymphgefässen klar. Es zeigt sich nämlich, dass gar kein Zusammenhang zwischen beiden besteht. Fast regelmässig besteht die nächste Umgebung der Gefässe aus Bindegewebe, d. h. also aus Stromafasern, während die Tumornester erst in einiger Entfernung davon liegen. Ihre Ausbreitung ist also in keiner Weise von den Lymphräumen abhängig.

Fall III. Protokoll-Nr. 137, 1902. Mann, 53 Jahre alt.

Leichendiagnose: Nephrotomie. Striktur der Harnröhre. Cystitis mit zirkumskripter Geschwürsbildung am Blasenscheitel (zystokopisches Brandgeschwür). Aszendierende rechtsseitige eitrige Pyelonephritis und Pyonephrose. Paranephritis. Peritonitis circumscripta in der rechten Nierengegend. Beginnende diffuse Peritonitis. Frische parenchymatöse Nephritis links. Ikterische Fettleber. Schwellung der retroperitonealen Lymphdrüsen. Dünn- und Dickdarmpolypen. Etat mamelloné des Magens. Kyphoskoliose. Septischer Ikterus. Rechtsseitige fortgeleitete Pleuritis exsudativa. Diffuses Lungenödem, hypostatische Hyperämie der Unterlappen. Dilatation des rechten Ventrikels, geringe Dilatation des linken. Aneurysmatische Ausbuchtungen im Bulbus aortae. Flaches Osteom des Schädeldaches (spongiös),

diffuse Hyperostose. Pachymeningitis diffusa fibrosa et haemorrhagica interna. Erweichungscysten im Gehirn (ältere im linken Stirnlappen), mässiges Oedem der weichen Häute. Anämie des Gehirns. Linksseitiger Netzschenkelbruch mit Fixierung des Querkolons und Herabziehung des Magens.

Sektionsbefund des Magendarmkanals: Darmschlingen mässig gebläht. Serosa besonders in der rechten Nierengegend und im kleinen Becken mit leichtem, blutig-eitrigem Belag. Keine stärkerer Injektion.

Magen: Etat mamelloné.

Im Duodenum und Jejunum ebenso wie im Magen dünnflüssige schwärzliche blutähnliche Massen, nirgends Geschwürsbildung.

Im Ileum drei submuköse Darmknötchen von Pfefferkorn- bis Erbsengrösse. Eines mit zentraler Delle. Im Dickdarm mehrere Schleimpolypen von verschiedener Grösse und Ausbildung.

Pankreas ohne Veränderungen.

Von den drei Darmknoten, welche sich im Ileum dieser Leiche fanden, wurde nur einer zu mikroskopischen Präparaten verarbeitet. Dieser ist etwa erbsengross und zeigt einige Unterschiede gegenüber den bisher beschriebenen. Zunächst fällt eine ungemein intensive kleinzellige Infiltration auf, die sich sowohl auf den Tumor, wie auf die gesamte Darmwand erstreckt, soweit sie auf dem Schnitt erhalten ist. Die in der Submukosa gelegenen Gefässe und Kapillaren sind prall mit Blut gefüllt. Diese Erscheinungen sind jedoch nicht durch den Tumor, sondern durch den allgemeinen Entzündungszustand des Magendarmkanals hervorgerufen, verbunden wahrscheinlich mit hämorrhagischer Diathese (vgl. Sektionsbefund). Der Tumor zerfällt dem inneren Aufbau nach in zwei merkwürdig scharf unterschiedene Hälften: in der einen sind die Geschwulstzellen in grösseren Nestern angeordnet, die durch schmale Stromazüge getrennt sind, in der anderen überwiegt bedeutend das Stroma. Hier sind die zelligen Elemente des Tumors zu kleineren Verbänden gruppiert und zeigen in ihrem Aufbau eine für das Wesen der Tumoren sehr bezeichnende Eigenschaft: sie stellen öfters kreisförmige oder längliche zylindrische Gebilde dar, welche einen Hohlraum umschliessen. Dies kann nur als drüsige Differenzierung aufgefasst werden, denn die Hohlräume werden von intakten, scharf gezeichneten Zellen umgrenzt und enthalten keine irgendwie veränderten Zellen oder Reste von solchen. Man kann also nicht annehmen, dass die Lumina durch eine Degeneration zustande gekommen sind. An einigen Stellen kommt es sogar durch Zusammenlagerung mehrerer halbkreisförmiger Komplexe zu einer Art von Läppchenbildung.

Die grösseren undifferenzierten Nester der Tumorzellen sind stellenweise von Bindewebszügen durchsetzt und zeigen einen ähnlich septierten Bau, wie er schon bei Fall I, Tumor 4 kurz beschrieben wurde. Sie durchbrechen die Muscularis mucosae fast in der ganzen Ausdehnung des Tumors nicht nur auf dessen Höhe, sondern finden sich auch in grösserer Zahl in die

benachbarte Submukosa vorgeschoben als in den früheren Fällen. Sie sind auch nicht immer deutlich von den Fasern ihres Stromas umgeben, sondern scheinen fast frei in den Gewebspalten zu liegen. Doch lässt sich dies bei der weitgehenden Auflockerung, welche sämtliche Schichten des Darms durch die entzündlichen Vorgänge erlitten haben, nicht mit Sicherheit feststellen. Ebenso macht es die intensive Durchsetzung des Gewebes mit zelligen Elementen unmöglich zu unterscheiden, ob es sich in den offenen Gewebsspalten, die öfters mit nichtbindegewebigen Zellen erfüllt angetroffen werden, um isolierte, vielleicht selbständig gewordene und vorgedrungene Tumorzellen handelt oder um die physiologische Zelleninfiltration auf den Entzündungsreiz hin. Die Bilder in der näheren ebenso wie in der weiteren Entfernung vom Tumor sprechen für das letztere.

Der einzige wesentliche Unterschied dieses Tumors gegenüber den schon beschriebenen besteht also in seiner stellenweise sehr deutlichen drüsigen Differenzierung und einem scheinbar infiltrierenden Wachstum. Ein scharf umschriebener Bezirk des Knötchens zeigt eine glasige homogene Beschaffenheit sämtlicher Gewebselemente: das Stroma hat seine Faserstruktur verloren, die Tumorzellen sind nicht scharf gegeneinander abgegrenzt und zeigen eine nur schwache Kernfärbung. Weniger ausgesprochen findet sich diese Erscheinung in mehreren Fällen an den dem Darmlumen zugewandten Partien; es dürfte sich also wohl mehr um eine lokalisierte Einwirkung des Darminhaltes, der Fäulnis handeln, als um echte hyaline Degeneration. — Im übrigen verhalten sich die Geschwulstzellen wie sonst: sie sind regelmässig polygonal, zeigen keine mitotischen Figuren und kein destruierendes Vordringen in die Umgebung.

Fall IV. Protokoll-Nr. 326, 1905. Frau, 45 Jahre alt.

Leichendiagnose: Hochgradige Mitralstenose mit Insuffizienz infolge chronischer Endokarditis, Hypertrophie beider Ventrikel und Vorhöfe, besonders des rechten. Chronische Stauungslunge, hämorrhagischer Infarkt des rechten Unterlappens, Hydrothorax, Hydroperikard, Stauungsaszites, Stauungs-Muskatnussleber, Stauungsmilz, Stauungsinduration beider Nieren mit multiplen Infarkten, menstruierender Uterus, frisches Corpus luteum, Ovarialcyste, mässige Arteriosklerose der Bauchaorta, submuköses Fibrom (?) des Ileum; hämorrhagischer Erweichungsherd im linken Streifenhügel (12 Tage alt), Oedem der weichen Häute, diffuse Hyperostose des Schädeldachs.

Sektionsbefund des Magendarmkanals: Serosa glatt und spiegelnd. Leichter Stauungsaszites. Schleimhaut des Magendarmkanals nur mässig injiziert. Der lymphatische Apparat ohne Veränderungen. 20 cm oberhalb der Ileokökalklappe ein flaches erbsengrosses submuköses Fibrom (?).

Pankreas ohne Veränderungen.

Bei diesem Tumor bietet sich infolge der allgemeinen Stauungserscheinungen ein ähnliches Bild wie beim vorigen infolge der entzünd-

lichen Infiltration. Die Gefässe sind besonders in der Mukosa prall mit Blut gefüllt, das ganze Gewebe von zelliger Infiltration durchsetzt, so dass der Gegensatz zwischen den zellreichen Tumornestern und dem zellärmeren Stroma verwischt wird. Die Geschwulstzellen sind nur zum geringsten Teil in derart abgerundeten, mehr oder weniger regelmässigen Nestern angeordnet, wie es dem eigentlichen Typus dieser Tumoren entspricht; meist findet man ziemlich grosse, ganz unregelmässig geformte Verbände von zackiger Begrenzung — diese auf der Höhe des Tumors — oder längere, schmale Stränge, die vielfach miteinander anastomieren — diese nach der Basis zu. Die Muscularis mucosae bildet auch hier im allgemeinen die Grenze zwischen Geschwulst und Umgebung; nur auf der Höhe des Tumors liegen die Zellen der Neubildung auch jenseits von ihr in der Mukosa. Dabei finden sich hier interessante Uebergänge. Man sieht Tumorzellnester, welche in der Submukosa liegen und die Muscularis mucosae vor sich herschieben und auf diese Weise nach der Schleimhaut zu vorbuchten. Diese Erscheinung zeigt sich ungleich häufiger als die Verdrängung der Muscularis mucosae in umgekehrter Richtung. Man kann aus ihr schliessen, dass die Tumorelemente die Muscularis mucosae von innen nach aussen durchbrochen haben und dass dies der Ursprung der in der Mukosa gelegenen Zellnester ist. An manchen Stellen kann man auch grössere Komplexe der Geschwulstzellen beobachten, welche zur einen Hälfte noch in der Submukosa, zur anderen im Stratum proprium der Mukosa liegen und die Schicht der Muscularis mucosae in kontinuierlicher Verbindung durchsetzen, indem sie die Maschen derselben auseinanderschieben. Oefter sieht man auch dicht neben den Tumorzellen ein Gefäss verlaufen, die Ausbreitung der Tumorzellen zeigt sich jedoch völlig unabhängig vom Verlauf des Gefässes oder der perivaskulären Lymphbahnen.

Das Stroma ist ziemlich kernreich, kompakt. Die Tumorzellen sind im allgemeinen dicht gedrängt, zeigen sonst aber keinerlei abweichendes Verhalten gegenüber dem Typus. An der Peripherie ist der Geschwulstknoten durch verdichtete, gleichsam zusammengeschobene Schichten der Stromafasern scharf gegen die umgebende Submukosa abgegrenzt.

Die soeben beschriebenen vier Fälle weisen die grösste Aehnlichkeit untereinander auf: da sie ausserdem die Merkmale, welche den Darmknötchen in sämtlichen Fällen zukommen, alle sehr ausgeprägt erkennen lassen, habe ich sie zur Feststellung des Typus an erster Stelle und im Zusammenhang beschrieben. Ich wende mich jetzt zu dem zeitlich zuerst beobachteten Fall.

Fall V. Protokoll-Nr. 77, 1900. Frau, 66 Jahre alt.

Leichendiagnose: Hochgradige Hyperämie der Lungen, besonders der Unterlappen. Diffuse eitrige Bronchitis und Bronchiektasen in den Unterlappen.

Schlaffes Herz. Peritonitische Reizerscheinungen leichten Grades. Pyometra. Endometritis mit Geschwürsbildung. Leichte Altersatrophie der Nieren. Kleine versprengte Nebennierenkeime in der rechten Niere. Balkenblase mit Divertikelbildung. Pigmentierung der lymphatischen Apparate des Dünndarms. Dilatation des Magens mit chronischem Katarrh. Hyperämie und leichtes Oedem des Gehirns. Geringgradige Atheromatose der Basisarterien. Tuberkulose des Talokruralgelenkes.

Sektionsbefund des Magendarmkanals: Darmschlingen stark gebläht, Serosa nur matt glänzelnd. Magen sehr weit, Schleimhaut atrophisch, einzelne Falten dagegen stark ödematös. Schleimhaut des Dickdarms blass, gegen die Klappe zu stärker injiziert. Im Colon transversum ein flacher linsenförmiger Polyp. Im Ileum sind die Peyerschen Plaques stark pigmentiert, nach dem Cöcum zu auch die Solitärfollikel. Der übrige Dünndarm zeigt eine blasse Schleimhaut. — Der Dünndarmtumor ist beim Protokoll übersehen worden.

Pankreas auf dem Durchschnitt etwas derb, zeigt in seiner Mitte eine cystenartige Bildung mit etwas gallertigem Inhalt.

Der Tumor ist auch in diesem Falle solitär, erbsengross. Er sitzt mit seiner Basis auf einer Kerkringschen Falte auf und könnte dadurch makroskopisch für einen breitgestielten Polypen gehalten werden. Die Mukosa setzt sich fast über den ganzen Tumor gut erhalten fort, so dass die Lieberkühnschen Krypten auch auf der Höhe des Knotens in reichlicher Zahl anzutreffen sind. Man sieht sie von ihrer Basalmembran umgrenzt und vollkommen unverändert neben den in die Mukosa vorgedrungenen soliden Zellnestern des Tumors liegen.

Das Charakteristische dieses Tumors besteht in der Art seiner inneren Struktur. Er zeigt nämlich den schon bei Fall I, 4 kurz skizzierten und als septiert bezeichneten Aufbau in ausgebildetem Grade. Die periphere Begrenzung des Tumors wird durch einen dichten, sehr mässig angelegten Wall von Bindegewebs- und Muskelfasern gebildet, der von den Tumorelementen nur auf der Höhe der Mukosa durchbrochen wird. Hier sind die Tumorzellen in den bekannten, mehr oder weniger kleinen rundlichen Nestern angeordnet; in dem übrigen, bedeutend überwiegenden Teile des Knotens finden sie sich in ausgedehnten zusammenhängenden Verbänden. Wenn sie sich in diesen auch auf weite Strecken hin epithelial aneinanderliegend verfolgen lassen, so stellen sie in ihrer Gesamtheit doch nicht etwa ein kontinuierliches System dar. Denn jeder auch noch so weit ausgedehnte Komplex ist als Ganzes für sich von breiten Stromazügen umschlossen und gegen die übrigen abgegrenzt. Im Gegensatz zu den kleineren Nestern enthalten die grösseren Verbände in ihrem Inneren Elemente des Stromas: man sieht hin und wieder eine Kapillare, in sehr grosser Zahl schmale Züge von Bindegewebe. Auf dem Querschnitt erscheinen diese als kleine rundliche Gebilde mit spindeligen Kernen und von faseriger Struktur, die wie isolierte Elemente eines andersartigen Gewebes in dem Gefüge der Tumorzellen liegen. Sie durchsetzen die Verbände der Tumorzellen in allen

Richtungen. Im Zusammenhang betrachtet, erstrecken sie sich nicht nur als einzelne Septa von den breiteren Stromaschichten an der Peripherie ausgehend in das Innere der Komplexe hinein, wie es manche der schon beschriebenen Fälle zeigten (vergleiche besonders I, 4), sondern sie splittern sich hier viel feiner auf und durchsetzen das Gefüge der Tumorzellen als ein ausgebildetes Netzwerk, bald mehr, bald weniger dicht.

An anderen Stellen ist die kompakte Struktur der Tumorzellen von eigenartigen Bildungen unterbrochen. Es sind glasige Gebilde von runder oder länglich schmaler Form, um welche die unmittelbar anliegenden Tumorzellen wie dichtgedrängtes Epithel gruppiert sind. Man hat zunächst den Eindruck, als ob es sich bei diesen homogenen Massen, die im mikroskopischen Bild gegenüber dem kernreichen, stark gefärbten Gewebe der Umgebung viel heller erscheinen, um sekreterfüllte Drüsenlumina handelte und als ob die anliegenden Tumorzellen drüsig differenziert wären. Bei näherer Prüfung stellt es sich jedoch heraus, dass diese glasigen Massen fast immer spindelige Kerne enthalten, entweder in ihre Substanz eingebettet oder derselben anliegend. Die anderweitig schon beobachtete Durchsetzung der Tumorzellnester durch normale Elemente des Stromas macht die Deutung dieses Befundes leicht: es handelt sich auch hier um Bindegewebszüge zwischen den Tumorzellen. Infolge hyaliner Degeneration ist die Faserstruktur verloren gegangen und eine vollkommen homogene glasige Substanz entstanden.

Oefter findet man auch wirkliche, vollständig leere Lumina, diese aber immer von spindeligen Zellen ausgekleidet und nie unmittelbar von Tumorzellen umgrenzt, sowie ebensolche Lumina, welche noch Blutelemente enthalten. Es sind quergetroffene Kapillaren oder kleine Arterien.

Auf diese Weise ist das kompakte Gefüge der Tumorzellen vielfach von Elementen des Stromas durchsetzt und erhält dadurch ein „netzartig durchbrochenes Aussehen“, wie es Lubarsch bei dem von ihm beobachteten Fall ausführlich beschreibt.

In einzelnen Bezirken ist das Präparat geschrumpft; ich muss die daraus hervorgehenden Bilder wenigstens kurz erwähnen, weil ich mich bei einem später zu erwähnenden Fall der Literatur auf sie beziehen muss. Die epithelialen Elemente des Tumorgewebes und die mesenchymalen des Stromas trennen sich bei dem Schrumpfungsvorgang an ihrer Begrenzungsfläche voneinander ab. Die Nester der Geschwulstzellen füllen infolge ihrer verkleinerten Dimensionen die Maschen des Stromas nicht mehr vollständig aus, sie sind von den Bindegewebszügen durch einen verschieden grossen, leeren Spaltraum getrennt. Die äusserste Lage der Tumorzellen nimmt dabei eine kubische, fast zylindrische Form an mit zentral gelegenem Kern und ziemlich breitem peripheren Plasmasaum (vgl. I, 4).

Auch im Innern der Komplexe sind um die feineren Stromazüge herum

Spalträume entstanden. Auf diese Weise haben sich in den grösseren Verbänden der Tumorzellen artifizielle Lumina gebildet, welche von zylinderepithelähnlichen Zellen ausgekleidet und nur zum geringsten Teil von den ebenfalls geschrumpften quergetroffenen Stromazügen erfüllt sind. An den Partien, wo es sich zugleich um hyaline Degeneration des Bindegewebes handelt, sind diese unechten Lumina zum Teil von den geschilderten glasigen Massen ausgefüllt. Man findet die Spalträume innerhalb der Tumorzellen auch öfters leer; dies ist wohl nicht anders zu erklären, als dass die isolierten, frei im Lumen liegenden Bindegewebszellen bei der Herstellung des Präparates verloren gegangen, d. h. herausgefallen sind. Eine Bildung von Hohlräumen durch irgendwelche Degeneration der Tumorzellen konnte ich nicht finden; die begrenzenden Tumorzellen weichen in keiner Beziehung von den übrigen ab. Hier und da zeigt sich zwar eine strukturlose Substanz in den Hohlräumen den Tumorzellen anliegend; dieselbe ist aber wohl stets auf hyalin entartetes Bindegewebe oder auf einen verbreiterten Protoplasmasaum der Tumorzellen zurückzuführen, wie er als ein Produkt der Schrumpfung entsteht.

Im wesentlichen unterscheidet sich also dieser Tumor in keinem Punkte von den schon beschriebenen; denn seine netzförmig durchbrochene Struktur ist nur ein gradueller Unterschied, da bei ihm die Wechselbeziehung zwischen Tumorzellen und Stroma viel weitgehender und feiner ausgebildet ist als bei den übrigen. Die Geschwulstzellen im einzelnen entsprechen vollkommen dem Typus.

In den folgenden Fällen standen mir keine Sektionsprotokolle zur Verfügung; die Präparate enthalten leider keine diesbezügliche nähere Bezeichnung. Doch ist die wichtigste Frage, welche sich aus dem übrigen Leichenbefund beantworten lässt, nämlich: machen die Knötchen Metastasen oder sind sie selbst Metastasen? aus dem Vorhergehenden wohl schon entschieden.

Fall VI. Erbsengross, auf der Ileocoecalklappe sitzend. In seiner Struktur fast identisch mit I, 3.

Die Fälle, welche ich jetzt beschreibe, sind von Herrn Dr. Thorel in Nürnberg gesammelt worden.

Fall VII. Der Muskularis in regelmässiger Halbkugelform aufsitzend, erbsengross. Bau sehr ähnlich dem bei I, 3. Zellen meist in rundlichen Nestern liegend, ohne jede Differenzierung, polygonal, ohne mitotische Figuren. Stroma in deutlicher Faserstruktur und Kernfärbung erhalten, in konzentrischen Schichten die Zellnester umhüllend. Tumor dadurch peripher abgekapselt, nur ein Haufen von Geschwulstzellen findet sich zwischen zwei auseinander weichenden Bündeln der Ringmuskulatur vorgedrungen und so zwischen Längs- und Ringmuskulatur liegend; jedoch

nicht frei im Muskelgewebe, sondern von mehrfach geschichteten Stromafasern umgeben.

Fall VIII. Der grösste aller Tumoren, fast haselnussgross, flach gedrückt, mit breiter Basis der Ringmuskulatur aufsitzend. An der Serosaoberfläche zentrale dellenförmige Einziehung. Die allgemeine Struktur zeigt den gewöhnlichen Befund: die Tumorzellen als abgeschlossene rundliche Verbände in den Maschen des Stromas liegend.

Die Mukosa ist durch Aufnahme reichlicher Tumorelemente über dem Knoten bedeutend verdickt, ihre Muskularis in weitgehendstem Masse nach beiden Richtungen aufgesplittert, jedoch ist ein stärkerer mittlerer Zug als Grenze zwischen Mukosa und Submukosa deutlich erhalten. Die Lieberkühnschen Drüsen finden sich auf manchen Schnitten auch auf der Höhe des Tumors in grösserer Anzahl; infolge der Verdickung der Mukosa durch die unter und neben ihnen liegenden Tumornester sind sie weit abgehoben von der Muscularis mucosae, an welche sie in der normalen Umgebung fast direkt heranreichen.

Im einzelnen sind die Tumorzellen verschieden angeordnet; man findet sie sowohl in den bekannten, ganz undifferenzierten Komplexen, als auch in drüsiger Differenzierung sowie in einer Kombination beider. Dies lässt sich in folgenden Bildern beobachten:

1. Die epithelialen Zellen bilden in einfacher Lage einen kreisförmigen Verband und schliessen ein rundes Lumen ein, ganz einem quergetroffenen Drüsentubus entsprechend. Die Lumina sind manchmal leer, manchmal mit einer homogenen Masse erfüllt. Oefter sind mehrere solche kreisförmige Verbände zu läppchenförmigen Gebilden aneinander geschlossen. Die Zellen sind jedoch nicht zylindrisch, sondern kubisch, die Kerne liegen in der Mitte der Zellen.

2. Die einschichtige Lage ist oft nur im Bezirk eines Halbkreises gewahrt und geht dann in einen vollkommen undifferenzierten Komplex über.

3. Die Tumorzellen in zylindrischen Verbänden angeordnet nach dem dem Bilde eines längsgetroffenen Tubulus. Findet sich ziemlich selten.

4. Uebergänge dieser tubuliförmigen Gebilde in einen mehrschichtigen undifferenzierten Zellkomplex, mit dem sie an einem Ende unmittelbar zusammenhängen.

Diese differenzierten Verbände liegen vollkommen vermischt mit den undifferenzierten durcheinander und finden sich in allen Teilen des Tumors. So sieht man z. B. in der Mukosa die Querschnitte der Lieberkühnschen Krypten und die zu kreisförmigen Gebilden gruppierten Tumorzellen direkt nebeneinander liegen, aber deutlich voneinander unterschieden. Denn die tubuliartigen Verbände der Tumorzellen sind ungleich gross und unregelmässig geformt, die einzelnen Zellen unterscheiden sich von denen der Darmdrüsen durch ihre kubische Form und ihre nicht basale Lagerung der

Kerne. Ebenso finden sich die zu zylindrischen Gebilden angeordneten einschichtigen Stränge der Tumorzellen mit direktem Uebergang in mehrschichtige Komplexe sowohl in der Mukosa unter die Lieberkühnschen Drüsen eingestreut als auch in der übrigen Peripherie und im Zentrum des Knotens.

Die grösseren Verbände der Tumorzellen zeigen einen ähnlich septierten Bau und netzförmig durchbrochene Struktur wie bei Fall V beschrieben.

Das Tumorgewebe lässt in diesem Falle eine Tendenz zur narbigen Schrumpfung erkennen, welche vom Stroma ausgeht und bei keinem anderen Tumor so auffallend zu Tage tritt. Dadurch wird die zerebrale Exkavation an der Serosaoberfläche, im Innern der Geschwulst eine veränderte Spannungsrichtung sämtlicher Gewebselemente bedingt. Es ist dabei zu beobachten, dass die innere Begrenzungslinie der Tumorbestandteile dieser äusserlich sichtbaren Einziehung genau entspricht; sie ist also halbkreisförmig und zwar nach dem Darmlumen zu konvex. Darunter ist die mit dem Stroma zusammenhängende Ringmuskulatur zu einer mächtig verdickten Lage zusammengeschoben und als unmittelbare Unterlage in den Bereich der Geschwulst hineingezogen. Die Tumorzellen und die Fasern der Ringmuskulatur sind hier in radiären Zügen angeordnet, und zwar strahlen die Muskelfasern unmittelbar in das Stroma ein, ohne dass sie von demselben abgegrenzt werden konnten. Das Stroma des Tumors wird an dieser Stelle allein von Muskulatur gebildet.

Die Geschwulstzellen sind in schmalen Verbänden bald etwas mehr, bald weniger vorgeschoben, so dass die Begrenzungslinie unregelmässig wird. Vielfach ist die Ringmuskulatur von langen, ebenfalls radiär gerichteten Spalträumen durchsetzt. Einige derselben sind mit vordringenden Tumorsträngen erfüllt und machen den Eindruck, als ob sie präformierte Gewebsspalten wären, denn die Tumorzellen liegen frei in ihnen und füllen sie nur zum Teil aus. Diese Zellstränge bilden eine Brücke zwischen der Hauptmasse des Tumors und einigen in der Längsmuskulatur liegenden, rundlichen Nestern. Ein kontinuierlicher epithelialer Zusammenhang lässt sich aber nicht nachweisen. Es ist vielmehr eine Reihe von einzelnen, getrennten Komplexen, welche eine allerdings nicht ableugbare Verbindung herstellen. In den übrigen Partien der Geschwulst, sowohl in dem nach der Mukosa zu gelegenen als in dem in die Längsmuskulatur vorgeschobenen Bezirk, bilden die Tumorzellen die verschieden grossen, meist rundlichen Nester.

Fall IX. Hanfkorngross. Starke Stromaentwicklung in der Peripherie, im Innern der gleiche Bau wie bei Fall V beschrieben: netzförmig durchbrochene Struktur der Tumorzellnester. Besonders deutlich ist zu beobachten, wie sich die Tumorzellen um die Bindegewebszüge zu einer fast epithelialen Anlagerung gruppiert haben. Keinerlei Lumenbildung innerhalb der

Komplexe wie bei Fall I, da das Präparat auch keine Schrumpfung zeigt.

Fall X. Hanfkorngross. Infolge des septierten Aufbaues und der Schrumpfungserscheinungen fast identisch mit I. Das Stroma auch stellenweise hyalin degeneriert, peripher als dichter Wall den Tumor gegen die Umgebung abschliessend.

Fall XI. Zeigt am schönsten von allen Tumoren die drüsige Differenzierung, und zwar in sehr mannigfaltigen Bildern. Die Tumorzellen sind in einzelnen kreisförmigen Verbänden angeordnet, bilden öfters durch Kombination solcher Verbände läppchenartige Gebilde. Auch finden sich längsgetroffene Tubuli, zum Teil im Zusammenhang mit undifferenzierten Komplexen, im Innern dieser Komplexe vielfach Bildung echter Lumina. Die grösseren Verbände der Tumorzellen durch Bindegewebszüge septiert. Die Mukosa über dem Tumor ist vollkommen abgeplattet und eben, das Gewebe ist infolge Einwirkung der Darmfäulnis grösstenteils zu strukturlosen Massen verwandelt und lässt keine Einzelheiten mehr erkennen.

Dies ist der Befund im einzelnen. Ich will jetzt zwei Fragen, welche für die Beurteilung der Tumoren von ausschlaggebender Wichtigkeit sind, an der Uebersicht sämtlicher Fälle im Zusammenhang zu beantworten versuchen.

1. Hängen die epithelialen Zellen der Geschwulst kontinuierlich mit dem Oberflächen- oder Drüsenepithel des Darms zusammen?

Ein beliebiger Schnitt durch den Tumor, der denselben nicht allzu tangential trifft und senkrecht zu seiner Basis geführt wird, zeigt folgende Verhältnisse: Die Lieberkühnschen Drüsen ziehen ohne jede Veränderung mit der Schleimhaut am Tumor hinauf. Sie sind weder ausgebuchtet noch in die Tiefe verlängert. An keiner Stelle durchdringen sie die Muscularis mucosae; sie rücken vielmehr im selben Masse, wie sich die Mukosa durch Aufnahme von Tumorzellen verdickt, mit ihrem Grunde von der Muscularis mucosae ab, begrenzt von ihrer Basalmembran. Auf einer gewissen Höhe der Geschwulst beginnen nun die Tumorelemente in der Schleimhaut neben ihnen aufzutreten oder vollständig ihre Stelle einzunehmen, und zwar ohne jeden Uebergang. Es findet sich weder ein einzelnes drüsiges Gebilde, das mit seinem Lumen nach dem Darm zu mündet und nach unten eine Wucherung des Epithels zur Mehrschichtung oder zu einem direkten Zusammenhang mit einem Tumorzellkomplex zeigt — noch etwa eine Reihe von Lieberkühnschen Drüsen, an denen die Veränderung zur atypischen Struktur der Geschwulstzellen allmählich einsetzt. Die Tumorelemente liegen vielmehr in sämtlichen Fällen ganz unvermittelt neben den normalen Drüsen und sind immer deutlich von diesem zu unterscheiden, auch dann, wenn sie selbst drüsig differenziert sind.

Mehrere Tumoren sind vollständig in Serienschnitte zerlegt. Trotz der

grossen Zahl derselben war es mir nie möglich, eine Drüse oder das Oberflächenepithel in kontinuierlichem Zusammenhang mit den Geschwulstzellen zu finden. Die Serienschnitte ermöglichen es nun, den eventuellen Uebergangsbezirk auch senkrecht zur Schnittrichtung zu verfolgen. Da die Tumornester erst von einer gewissen Höhe der Geschwulst an in der Schleimhaut auftreten, so zeigen die ersten Schnitte, welche den Tumor in seiner beginnenden Erhebung treffen, die Mukosa noch vollkommen normal, während die Ausbreitung der Geschwulstelemente in der Submukosa schon in vollem Masse sichtbar ist. Man beobachtet zwar öfters mehrschichtige solide Haufen epithelialer Zellen; diese erweisen sich aber dadurch, dass sie in den folgenden Schnitten wieder Lumen gewinnen, als tangential getroffene Drüsen. Gelangt man nun in den Bereich der Tumornester, so findet man zunächst, dass dieselben, wenn sie in entsprechender Fläche getroffen werden, nicht von vornherein einen scharfen Unterschied gegenüber den Darmdrüsen zeigen; denn die zylindrische Form der Drüsenzellen und die Basalständigkeit der Kerne ist auf Tangentialschnitten nicht zu beobachten. Die Tumornester beweisen ihren soliden Bau aber dadurch, dass sie auch in den folgenden Serienschnitten ohne Lumen bleiben. Ausserdem unterscheiden sie sich noch folgendermassen von den Drüsen: die mehrschichtigen Gebilde, welche den Drüsen entsprechen, haben die längliche Form der Tubuli, die Komplexe der Tumorzellen sind mehr rund und breit, meist auch schon auf den ersten Schnitten umfangreicher. Ausserdem ist die Schleimhaut über den tangential getroffenen Lieberkühnschen Krypten in ihrem Bereich nach dem Darmlumen zu noch von mehreren, manchmal 3—4 quergetroffenen Drüsen durchsetzt.

Ueber den Tumornestern dagegen enthält die Schleimhaut keine drüsigen Gebilde, und zwar in einer grösseren Reihe von Schnitten; die Geschwulstelemente sind durch eine ziemlich hohe Schicht des Stratum proprium vom Darmlumen getrennt; sie stehen also in keinem Zusammenhang mit dem Darmlumen und auch nicht mit dem Oberflächen- oder Drüsenepithel. Diesen Zusammenhang suchte ich auch an radiär, senkrecht zur Tumoroberfläche gelegten Serienschnitten klarzustellen, da man bei solcher Schnittrichtung mehr Aussichten hat, die einzelnen Drüsen in ihrem ganzen Verlauf zu treffen. Ich kam jedoch zu keinem anderen Resultat.

Besondere Bilder ergeben sich bei den Fällen, welche drüsige Differenzierung zeigen. Hier liegen die Lieberkühnschen Krypten und die drüsenähnlichen Gebilde der Tumorzellen oft in der Schleimhaut nahe nebeneinander, so dass man zunächst daran denken musste, dass es sich um eine Entartung der normalen Drüsen handelt. Die Komplexe der Tumorzellen sind jedoch immer scharf vom normalen Epithel unterschieden (cf. VIII), nie zeigen sich allmähliche Uebergänge. Auch die tubuliartigen Gebilde, welche an einem Ende mit einem soliden mehrschichtigen Zell-

haufen zusammenhängen, dürfen nicht als degenerierte Drüsen angesprochen werden; denn sie finden sich auch in den tiefsten Bezirken der Submukosa, wo sie also auf keinen Fall aus den Darmdrüsen hervorgegangen sein können — und müssen deshalb als Komplexe von Tumorzellen gelten, welche nur teilweise drüsig differenziert sind.

Es gelang mir also nicht, den Zusammenhang der Geschwulstzellen mit dem Darmepithel als einen kontinuierlichen nachzuweisen. Die Oberfläche der Tumoren war zwar, da es sich nicht um operativ gewonnenes Material handelte, schon längere Zeit dem Einfluss der Fäulnis ausgesetzt gewesen, so dass an manchen Präparaten die Verhältnisse nicht mehr klar zu beurteilen waren; aber auch wenn sämtliche Präparate einwandfrei erhalten wären, dürfte es nach meiner Meinung sehr unwahrscheinlich sein, den fraglichen Zusammenhang oder kontinuierliche Uebergangsformen von normalen Drüsen zu Tumorelementen festzustellen.

2. Welcher Art ist das Wachstum der Darmknoten?

Die Neubildung wächst als eine gegen die Umgebung abgeschlossene Geschwulst von innen heraus. In keinem Falle zeigte es sich, dass einzelne Zellen oder Ausläufer der Geschwulst selbständig in das normale Gewebe vordringen, der Bereich der Neubildung vergrössert sich also nicht dadurch, dass frisch entstehende Zellen die Umgebung durchsetzen, sondern dadurch dass der Tumor als Ganzes an Umfang zunimmt, indem er das anliegende Gewebe verdrängt und zusammenschiebt. Das zeigt die Spannung der Mukosa über den Knoten, die Druckatrophie aller ihrer Elemente, besonders der Lieberkühnschen Krypten, das gedrängte Vorkommen von Gebilden der Submukosa an der Peripherie, die sonst auf einen viel grösseren Raum verteilt sind — mehrere grosse Gefässe sind hier regelmässig eng nebeneinander auf dem Schnitt getroffen — ferner die Verschmälerung der Ringmuskulatur und das Beiseiteschieben einzelner Bündel sowie die konzentrische Schichtung der Stromafasern sowohl rings um den ganzen Tumor als um die einzelnen Nester. Es vergrössern sich also auch die einzelnen Komplexe von innen heraus und bleiben stets als Ganzes von ihren Stromafasern umschlossen. Aus all dem geht hervor, dass das Wachstum ein expansives ist.

Fall VIII erfordert eine besondere Begründung dieser Tatsache. Wie schon erwähnt, dringen bei diesem Tumor die Geschwulstzellen als längliche Stränge in den Spalträumen der sich nach dem Tumor hin aufsplitternden Muscularis circularis vor bis in die Schichten der Längsmuskulatur, wo sie wieder zu rundlichen Nestern führen. Diese Nester können aber nicht als Metastasen aufgefasst werden, da sie mit dem Haupttumor in demselben Zusammenhage stehen, wie sämtliche Komplexe des Haupttumors unter sich. Das Vordringen der Zellen geschieht auch hier in zusammenhängenden Komplexen und innerhalb der Spalträume des Stromas,

welches in diesem Bezirk allein von der Ringmuskulatur gebildet wird. Die Zellen bleiben also stets im epithelialen Verband; nie kann man beobachten, dass sie isoliert und gleichsam selbständig geworden, vordringen, wie es beim infiltrierenden Wachstum der Fall ist. Die längliche schmale Form der Komplexe ist nicht etwa durch ein stellenweise rascheres Wachstum und Vordringen bedingt, sondern durch die Anspannung an die offenen, infolge der Gewebsspannung gleichsam präformierten Spalträume der Ringmuskulatur.

In der Längsmuskulatur, wo sich diese Einflüsse der Retraktion nicht mehr geltend machen, finden sich ja wieder die mehr regelmässig rundlichen Nester.

Die Grössenzunahme der Tumoren erfolgt sehr langsam. Sowohl das Geschwulstparenchym wie das Stroma macht den Eindruck eines in völliger Ruhe und stabilem Zustand befindlichen Gewebes: man findet keine Zeichen einer Proliferation, wie Mitosen, noch Zeichen einer Degeneration der Geschwulstzellen. Die regelmässige in allen Fällen beobachtete Schichtung der Stromafasern zu konzentrischen Lagen kann sich auch nur bei einer langsamen Vergrösserung der Tumor-Zellnester entwickelt haben. Die äusserst spärliche Vaskularisation beweist auch, dass der Stoffwechsel in dem Tumor nicht intensiv sein kann. Ebenso spricht auch die Erfahrungstatsache, dass die Knötchen immer nur in beschränkter Grösse gefunden werden, mit Wahrscheinlichkeit dafür, dass ihr Wachstum ein sehr langsames sein muss.

Ich will jetzt die charakteristischen Merkmale der Tumoren noch einmal kurz zusammenfassen:

1. Makroskopisch: Kleine, meist ungefähr gleich grosse Neubildungen, fast immer multipel auftretend, im Bereich des ganzen Dünndarms, und zwar stets an der freien Wand, oft dem Mesenterialansatz gerade gegenüber lokalisiert, gegen die Umgebung verschieblich.

2. Mikroskopisch: Alveolär gebaute Tumoren mit epithelialen, in verschiedenem Grade differenzierten Zellnestern und einem Gerüstwerk, welches aus Bindegewebsfasern und an den peripheren Partien auch aus muskulären Elementen besteht. Auffallende, geradezu typische Regelmässigkeit des Aufbaues, so dass mit Recht von „organoider Struktur“ gesprochen werden kann. Die Tumorzellen meist gleichmässig polygonal und gleich gross, ohne Zeichen einer gesteigerten Proliferation oder Degeneration. Stroma mässig kernreich und gefässarm.

3. Klinisches Verhalten: Die Tumoren sind absolut gutartig, sie machen überhaupt keine klinischen Symptome und treten nur als Nebenbefund bei der Sektion auf. Keine Metastasierung.

Ich wende mich jetzt zur Diagnose und halte mich dabei zunächst allein an den Weg der eigenen Untersuchung, wie er sich von Anfang an

ergab, mit kurzem Hinweis auf die einschlägige Literatur. Im einzelnen werde ich dieselbe erst später besprechen.

Das histologische Bild zeigt vor allem, dass es sich um eine für die Submukosa des Dünndarms abnorme Gewebsbildung handelt. Die Diagnose „Geschwulst“ scheint durch die anormale Lokalisation und Anordnung der zelligen Elemente bewiesen. Aus diesem Grunde habe ich die Darmknötchen bis jetzt auch immer als Tumoren bezeichnet. Doch muss ich im Interesse einer klaren Darstellung im voraus bemerken, dass die Bezeichnung „Geschwulst“ nur in beschränktem Sinne Geltung hat, auch wenn ich sie im folgenden zunächst weiter gebrauche.

Hierauf wäre zu entscheiden, welcher Art die Zellen sind, aus denen sich die Tumoren aufbauen. Da steht einwandsfrei fest, dass die eigentlichen Geschwulstzellen epithelialer Natur sind. Sie liegen ohne jede Interzellularsubstanz kompakt aneinander, grenzen sich mit absoluter Schärfe gegen die mesenchymalen Elemente ab, und vor allem: sie zeigen öfters drüsige Differenzierung. Das Stroma besteht aus Bindegewebe und an den peripheren Teilen auch aus glatter Muskulatur. Auf Grund der alveolären Struktur und der soliden Epithelnester musste man an Carcinom denken, auch wenn manches dagegen spricht.

Wo aber wäre der Ausgangspunkt dieses Carcinoms zu suchen gewesen? Mit dem normalen Oberflächen- und Drüsenepithel liess sich kein Zusammenhang nachweisen. Man konnte also zunächst Metastasen annehmen, die sich von einem anderswo gelegenen primären Herd aus in der Submukosa des Dünndarms entwickelt hätten — ein solcher Primärtumor war aber in keinem Falle vorhanden — oder eine Bildung der Geschwulst an Ort und Stelle. Hierfür kommen nur zwei Möglichkeiten in Betracht: einmal die Entstehung des Carcinoms aus Endothelien — eine Annahme, die durch das Verhalten der Tumorzellen in jeder Hinsicht widerlegt ist — oder aus Epithelien, die — da keine kontinuierliche Beziehung zu einem normalen Epithelverband besteht — von irgend einem, mehr oder weniger entfernten Mutterboden isoliert sein müssten. So wird der weitere Gang der Untersuchung zunächst durch die Frage bestimmt:

Welcher Herkunft sind die epithelialen Zellen?

Mit Ausnahme des Pylorusteils des Magens und des Duodenums bildet im gesamten Magendarmkanal die Muscularis mucosae die Grenze für das Epithel. Demnach sind epitheliale Elemente in der Submukosa, in der die Darmknötchen zum grössten Teil gelagert sind, schon an und für sich stets ein abnormes Vorkommnis, eine Heterotopie von Gewebe. Diese kann auf folgende Weise zustande kommen[1]):

1) R. Meyer, Ergebnisse d. allg. Path. IX, 2.

1. durch Tieferdringen des Epithels über die normale Grenze hinaus: einfache Verlagerung.

2. durch Verlagerung des Epithels und darauf folgende Trennung vom Mutterboden: Absprengung.

3. durch vollständige Versprengung von zelligen Bestandteilen aus einem weiter entlegenen Bezirk in fremdes Gewebe.

Die erste Möglichkeit genügt nicht zur Erklärung der Entwicklung der Darmknötchen, da ja kein Zusammenhang mit dem normalen Epithel besteht.

Bei der Entscheidung zwischen der 2. und 3. Möglichkeit kommt die 2. mehr in Betracht. Denn es ist wohl nicht angebracht, die Hypothese von der fötalen Keimversprengung, die sich mit einem vollkommen regellosen, für die Erklärung wenig zu beherrschenden Vorgang befasst, heranzuziehen, bevor man nicht die Beziehung zum benachbarten Mutterboden absolut ausgeschlossen hat. Und im Gegenteil sprechen in unserem Falle mehrere Tatsachen dafür, dass es sich um eine Verlagerung und Absprengung von Darmepithel handelt: nämlich die stets gleiche Lagerung der Tumorelemente unter dem Epithel, auf der Höhe der Darmknötchen sogar zwischen die Lieberkühnschen Drüsen hinein, ferner die in manchen Fällen beobachtete drüsige Differenzierung und ausserdem eine Eigenschaft der Tumorzellen, die trotz ihrer sonstigen Unterschiede gegenüber dem Darmepithel manchmal deutlich zu beobachten war: eine Körnelung des Protoplasmas. — Weiter liesse sich aber aus dem Befund über die Tumoren selbst nichts erschliessen und man musste sich bei der Frage nach ihrer Herkunft mit dieser allerdings sehr wahrscheinlichen Vermutung begnügen.

Um nun die Möglichkeit der angenommenen Entstehungsweise zu stützen, wäre jetzt zu untersuchen, ob sich überhaupt der gleiche oder ein ähnlicher Vorgang im Dünndarm findet. Da zeigt es sich, dass ein System von ebenfalls abnormen Bildungen existiert, deren Entstehung durch ein Einwachsen, zum Teil mit darauffolgender Abtrennung von Darmepithel einwandfrei bewiesen ist; denn bei ihnen zeigt sich der kontinuierliche Zusammenhang mit dem Mutterboden noch gewahrt oder ihre Struktur ist identisch mit derjenigen von Organen, die vom Darmepithel abstammen. In die Reihe dieser Bildungen gehören nun zweifellos die beschriebenen Darmknötchen — das beweist neben der vollständigen Uebereinstimmung des biologischen Verhaltens die auffallende Analogie des Gewebsaufbaus, welche im histologischen Bild hervortritt.

Die erste Abweichung vom Normalen stellen die Adenomyome dar, welche Trappe beschrieben hat. Der Befund war folgender:

1. Fall. Im Dickdarm eines 5monatigen Kindes ein flacher bohnengrosser Tumor, über den die Mukosa ohne Veränderung hinläuft. „Von der Schleimhaut aus zieht ein langer Drüsengang zu den Drüsenräumen des

eigentlichen Tumors. Dieser besteht aus zahlreichen Drüsengruppen, deren Zentrum in der Regel gebildet wird von einem grossen, vielfach verzweigten Hohlraum, an den sich kleine seitliche Drüschen anschliessen. Das Drüsenepithel besteht entsprechend demjenigen der Darmschleimhaut aus einer einfachen Lage zylindrischer Zellen mit basal gestellten schlanken Kernen. Die Drüsengruppen sind umgeben von zahlreichen Zügen glatter Muskulatur, die in Zusammenhang stehen mit der Muscularis mucosae. Der Tumor liegt nach innen dicht unter der Schleimhaut, nach aussen erstreckt er sich mit einzelnen Ausläufern bis in die Lücken der quergestreiften Ringmuskulatur, ein Zellschlauch liegt sogar zwischen Ring- und Längsmuskulatur."

2. Fall. Im Ileum eines 54jährigen Mannes ein kirschkerngrosser Tumor, vollständig in der Submukosa liegend. Schleimhaut darüber durch Spannung abgeflacht, Bau identisch mit 1.

3. Fall. Der Tumor enthält neben Drüsengängen auch Drüsenläppchen, die aus kubischen, dunkel tingierten Zellen mit zentral gelegenen Kernen bestehen und den Bau einer azinösen Speicheldrüse wiedergeben.

Bei diesen Tumoren handelt es sich also um eine einfache Verlagerung von Darmepithel, ohne dass sich dasselbe morphologisch verändert (mit Ausnahme von Fall 3) oder dass sich der verlagerte Komplex vom Mutterboden abtrennt. Die reichliche Beimischung von glatter Muskulatur beim Aufbau des Stromas rechtfertigt die Bezeichnung „Adenomyom".

Dieses Einwachsen von unverändertem Darmepithel ist auch schon abgesprengt beobachtet worden; das zeigt ein Fall von Quensel, den Thorel in seiner Arbeit über das Nebenpankreas zitiert: bei einem $2^3/_4$ Jahre alten Knaben eine Dünndarmgeschwulst von geringer Grösse, die sich histologisch als Adenomyom charakterisierte und bei der sich keinerlei Beziehung zwischen den Drüsenzungen der Geschwulst und den Lieberkühnschen Krypten nachweisen liess.

Die Veränderung der Tumorzellen gegenüber der Form des Darmepithels findet sich eingeleitet in dem oben erwähnten 3. Fall Trappes, wo sie als kubisches Epithel Drüsenläppchen bilden. Es handelt sich also um eine Andeutung drüsiger Differenzierung, und Trappe ist mit unbestrittenem Recht der Ansicht, dass dieser Tumor einen Uebergangstypus vom undifferenzierten Adenomyom zur ausgebildeten Nebenpankreasanlage darstellt.

Und in der Tat nähern sich die Tumoren, je weiter sie differenziert sind, immer mehr der Pankreasstruktur, bis zuletzt ihr Aufbau vollkommen identisch mit dem der Mundspeicheldrüse ist. Es haben sich wenigstens noch keine anderen analog entstandenen Bildungen des Dünndarms gefunden, die bei vollständig entwickelter Organstruktur nicht in dieser Richtung sich differenziert hätten.

Das Nebenpankreas ist schon vielfach beschrieben worden, ich führe hier nur Zenker, Thorel, Glinski an. Thorel gibt ein genaues histologisches Detail. Das Nebenpankreas zeigt die alveoläre regelmässige Gruppierung des Epithels, also Drüsenparenchym, sowie die Ausführungsgänge wie das normale Hauptpankreas. Es findet sich meist in der Submukosa gelagert, seltener in die Ring- oder Längsmuskulatur vordringend, und zwar im ganzen Dünndarm, nicht etwa bloss oberhalb des Meckelschen Divertikels (Glinski führt einige Fälle in nächster Nähe der Ileocökalklappe an). Die höchste Zahl der bisher gleichzeitig nebeneinander beobachteten Nebenpankreas betrug 2. Je nach dem Grade der vollständigen Entwicklung findet sich ein Ueberwiegen des Drüsenparenchyms über die Ausführungsgänge; in manchen Fällen finden sich keine, in manchen sehr zahlreiche Langerhans'sche Inseln. Die Gerüstsubstanz des Drüsenparenchyms bestand aus Bindegewebe, dem reichlich glatte Muskulatur — aus der Muscularis mucosae stammend — beigemischt war. Thorel beschreibt bei einem Fall besonders die konzentrische Schichtung dieser Muskel- und Bindegewebselemente um die Läppchen herum, so dass eine knotige Zusammensetzung des ganzen Gebildes resultierte. Der Zusammenhang mit dem Darmepithel liess sich in manchen Fällen durch grosse Ausführungsgänge verfolgen, in vielen Fällen dagegen wiesen die verlagerten Epithelien keine Beziehung zum Mutterboden mehr auf, waren also vollständig abgesprengt.

Dass die Darmknötchen in nächster Verwandtschaft zu diesen Bildungen stehen, ist jetzt einleuchtend: vollkommene Uebereinstimmung besteht hinsichtlich der scharfen Abgrenzung und des übrigen Verhaltens gegenüber der Umgebung, sowie hinsichtlich der Zusammensetzung und Anordnung der dreierlei Gewebselemente: die reichliche Beimischung von glatter Muskulatur und die regelmässige konzentrische Schichtung der Stromafasern um die epithelialen Elemente herum ist wohl ein auffallender typischer Befund.

Was die epithelialen Zellen selbst betrifft, so stehen sie bei unseren Tumoren der Differenzierung nach in der Mitte zwischen den auf dem gleichen Zustand des Mutterbodens gebliebenen Zellen der Adenomyome und den zu Läppchen gruppierten Pankreaszellen.

Man kann wohl sagen, dass die Darmknötchen in dieser Beziehung fliessende Uebergänge in dem System all der genannten Bildungen darstellen. Spezifisch für sie allein ist nur die in den meisten Fällen zu beobachtende Anordnung der epithelialen Zellen zu soliden Nestern bei dem stetigen Fehlen eines kontinuierlichen Zusammenhanges mit dem Mutterboden.

Biologische Bewertung.

Damit ist entschieden, dass die Darmknötchen ihrer Entstehung nach gar nichts mit der Carcinombildung zu tun haben. Ebenso klar ist jedoch von Anfang an, dass es sich um eine abnorme Gewebsentwicklung handelt; wie dieselbe biologisch zu bewerten ist, lässt sich jetzt, nachdem die Herkunft der Tumorzellen feststeht, genau präzisieren.

Ganz im allgemeinen Sinne betrachtet, bedeutet eine Verlagerung von Epithel mit oder ohne nachfolgende Absprengung zwar einen abnormen Vorgang, aber nie an und für sich schon eine Geschwulstbildung. Die abgesprengten Zellkomplexe können lange erhalten bleiben, ohne stark zu wachsen, sie können sich zurückbilden oder ganz verschwinden (Robert Meyer). Als Beispiele solcher Gewebsheterotopien ohne Geschwulstbildung will ich hier nur anführen: an der äusseren Haut die Zellen der Naevusnester, die von den meisten Autoren vom Epithel abgeleitet werden, mancherlei Verlagerungen im Genitalapparat, die teils cystisch degenerieren, teils als Schleimhautinseln bestehen bleiben (R. Meyer), und die versprengten Nebennierenkeime.

Der Darmkanal zeigt nun eine ganz spezifisch ausgebildete Fähigkeit seines Epithels zur Sprossung in die Tiefe, und zwar besonders der Dünndarm. Hier findet sich ein Vordringen des Epithels über die sonst scharf eingehaltene Grenze schon normaler Weise: auf diese Weise entstehen die grossen Drüsen des Verdauungstraktus und die Brunner'schen Drüsen im Duodenum. Auch die Lieberkühn'schen Drüsen reichen ziemlich verschieden tief, wenn sie auch normaler Weise die Muscularis mucosae nicht durchbrechen.

Diese Fähigkeit des Darmepithels ist in der Reihe der niederen Wirbeltiere nicht nur auf die genannten Stellen beschränkt, sondern auf weitere Strecken verteilt. Sie kommt in der Bildung mehrerer kleiner Drüsen zum Ausdruck; erst später werden diese durch eine einzige grössere in ihrer Funktion brach gelegt und zum Verschwinden gebracht (R. Meyer).

Diese Tatsache ist für die Beurteilungen unserer Tumoren von ausserordentlicher Wichtigkeit; es handelt sich also bei den epithelialen Gebilden, die sämtlich eine Tendenz zur drüsigen Differenzierung zeigen, nicht um eine Verlagerung, die einfach als solche, das heisst als abnormer Vorgang aus unbekannter Ursache hingenommen werden muss, sondern um die Aeusserung einer phylogenetischen Potenz.

So fasst Trappe die Adenomyome analog der über grössere Flächen der Darmanlage verbreiteten Fähigkeit zur Pankreasbildung als Organoide auf, die durch eine lokalisierte Mehrbildung von Epithel, Muskulatur und Bindegewebe entstehen. In gleichem Sinne lautet die heutige Ansicht

über die Nebenpankreasanlagen, welche nicht auf eine embryonale Keimversprengung, sondern auf eine abnormale Weiterentwicklung der schon normal mehrfachen Anlagen zurückgeführt werden. Näheres hierüber findet sich in den Arbeiten von Glinski und Thorel, welche auch eine kurze Uebersicht der phylogenetischen Verhältnisse geben.

Unsere Tumoren haben folglich auch nur als Produkt dieser über weite Strecken des Dünndarms verbreiteten Fähigkeit des Epithels zur Sprossung und Drüsenbildung (Eugen Albrecht) zu gelten. Diese Ansicht hat vermutungsweise wohl zuerst S. Oberndorfer ausgesprochen. — Meines Erachtens braucht es sich aber bei der Entstehung der Darmknötchen nicht immer um Nebenpankreasanlagen zu handeln, welche ohne die vollständige Ausdifferenzierung geblieben sind — dagegen spricht der Umstand, dass die Darmknötchen meist multipel und zwar schon in viel grösserer Anzahl beobachtet worden sind als die Nebenpankreasanlagen — ich möchte sie vielmehr ganz allgemein nur als eine Bildung analoger Art und Herkunft halten.

Die Histogenese

im einzelnen könnte man sich dann folgendermassen denken. Das Darmepithel dringt in schon differenziertem Zustand in die Tiefe, und zwar jedenfalls gleich so weit, als das Tumorgewebe zur Zeit der Beobachtung reicht; denn es findet ja kein wesentliches Vordringen der Zellnester in die Umgebung statt, da das Wachstum expansiv ist. Hierauf erfolgt die Abtrennung vom Mutterboden; unter welch näheren Umständen, ist wohl nicht zu entscheiden. Dass „abnorme Einstülpungen des Oberflächenepithels, welche gewissermassen schon eine Verlagerung bedeuten, gelegentlich zur Abschnürung kommen können“ (R. Meyer) ist beobachtet. Vielleicht handelt es sich hier aber doch um einen Vorgang spezieller Art, der im verwandten Pankreasgewebe sein Analogon hat. Hierher gehört die Tatsache, dass Anlagen von Nebenpankreas vollkommen ohne Zusammenhang mit dem Mutterboden gefunden worden sind und dass auch eine totale Abtrennung einzelner Läppchen von der Hauptdrüse stattfinden kann. Dies ist bei niederen Wirbeltieren (Maulwurf) festgestellt. Ferner gibt es auch beim Menschen normaler Weise epitheliale Elemente des Pankreas, die nicht in kontinuierlicher Beziehung zum Drüsenparenchym stehen. Dies sind die Langerhans'schen Inseln (W. Schulze). Ebenso wie diese Zellkomplexe bleiben vielleicht auch die Nester unserer Tumorzellen trotz ihrer Absprengung vom Mutterboden erhalten durch den funktionellen Reiz einer inneren Sekretion.

Die Mehrschichtung der Tumorzellen hat sich, wie ich vermuten möchte, erst herausgebildet, nachdem durch die erfolgte Abgrenzung keine Kommu-

nikation der vordem drüsigen Räume mit dem Darmlumen mehr bestand. Von diesem Zeitpunkt an konnte entsprechend der Zahl neu entstehender Zellen kein Abrücken älterer Zellen nach dem Darmlumen zu mehr stattfinden, so dass durch das gleichmässige Werden und Vergehen die Schichtung in einfacher Lage hätte gewahrt bleiben können (wie bei den Lieberkühnschen Drüsen) und infolgedessen lagerten sich die Zellen auch beim langsamsten Wachstum allmählich in allen Richtungen an einander. Die Grundbedingung für diese Mehrschichtung ist aber kaum in dem mechanischen Moment allein, sondern wahrscheinlich auch in der inneren Entwicklungspotenz der Zellen zu suchen, welche dieselben nach ihrer Differenzierung beeinflusste und eine Mehrschichtung ohne Aenderung des biologischen Zellcharakters ermöglichte. Normalerweise zeigen die ebenfalls abgegrenzten Komplexe der Langerhansschen Inseln ein analoges Verhalten: auch bei ihnen bilden die epithelialen Zellen mehrschichtige Lagen. — Interessant wäre es auf jeden Fall, bei einem unserer Tumoren die Schichtung zu kompakten Nestern und zugleich einen noch vorhandenen kontinuierlichen Zusammenhang der Geschwulstzellen mit dem Darmepithel zu beobachten. Denn dann wäre die Differentialdiagnose gegenüber Carcinom wohl viel schwieriger zu stützen, wenn nicht überhaupt unmöglich.

Was die Lagerung der abgesprengten Epithelverbände betrifft, so glaube ich, dass sich dieselben anfangs alle in der Submukosa und zwischen den Maschen der aufgesplitterten Muscularis mucosae befanden. Dann wären erst im Laufe des späteren Wachstums durch die gleichzeitige Tendenz der bindegewebigen Elemente zur Retraktion einzelne Nester an solchen Stellen der Peripherie, wo die Maschen des Stromas weniger dicht waren, nach aussen hindurch gepresst worden. Auf diese Weise, also erst sekundär, könnten die Epithelnester in die Mukosa gelangt sein.

Wann die Verlagerung und Absprengung der Epithelien sich ereignet hat, ist für den einzelnen Fall kaum zu entscheiden. Hueter beobachtete einen ähnlichen Tumor bei einem zehn Tage post partum gestorbenen Kind, Trappe bei einem fünf Monate alten Kind; die mir zur Verfügung stehenden Fälle betrafen sämtlich Erwachsene in vorgeschrittenem Alter. Im allgemeinen sind Verlagerungen von Epithel mit oder ohne darauffolgende Absprengung beim Erwachsenen wohl ebenso gut möglich, nach R. Meyer sogar häufiger, als im intrauterinen Leben; für die Auffassung unserer Tumoren ist es auf jeden Fall am wichtigsten, dass die Heterotopie erst dann entstanden ist, nachdem das Darmepithel histologisch schon als solches differenziert war.

Dem einheitlichen Prinzip der Herkunft, mag dieselbe im Détail noch so verschieden erklärt werden, entspricht auch die regelmässige, stets wiederkehrende Struktur der Darmknötchen, welche ihnen ein typisches organähnliches Aussehen verleiht. Da trotzdem das histologische Bild grosse

Aehnlichkeit mit dem des Carcinoms zeigt, will ich den wesentlichen biologischen Unterschied gegenüber dieser Geschwulst noch einmal kurz hervorheben: das Tieferdringen des Epithels, welches zur Bildung der Darmknötchen führt, beruht auf keiner ganz von neuem einsetzenden, tiefgreifenden Veränderung der Zellen, sondern auf einer vererbten Potenz; nur deren weitere Entwicklung ist als ein beim Menschen abnormer Vorgang zu betrachten.

Weiteres Wachstum.

Ihrer Anlage nach haben also unsere Tumoren gar nichts mit der Geschwulstbildung gemeinsam. Es handelt sich zunächst nur um eine einfache Verlagerung des Epithels, die allerdings unbedingt als abnorm gelten muss. Denn die Fähigkeit des Epithels, in die Tiefe zu dringen, kommt demselben als dem Mutterboden der Drüsen überall zu und mit demselben Rechte, mit dem man an anderen Schleimhäuten von einer Heterotopie des Epithels spricht, wenn es sich an ungewöhnlicher Stelle findet, muss man dies auch beim Dünndarm tun — trotzdem die Fähigkeit zur Sprossung hier schon normalerweise in höherem Grade vorhanden ist.

Das weitere Wachstum der Epithelien in soliden Nestern, an abnormer Stelle und ohne ausgebildete Organstruktur und Organfunktion rechfertigt indessen die Bezeichnung Geschwulst.

Trotzdem liegt auch jetzt ebensowenig wie von Anfang an ein Carcinom vor. Die Zellen wachsen unter Beibehaltung ihres ursprünglichen Charakters weiter, es handelt sich um nichts anderes, als um die Proliferation heterotoper, aber biologisch nicht veränderter Epithelien. „Die Ueberschreitung der physiologischen Grenzen an sich bedeutet noch nicht Carcinom“, sagt R. Meyer.

Die von der Carcinombildung prinzipiell verschiedene Entstehung der epithelialen Nester lässt sich auch bei dem weiteren Wachstum verfolgen: die Zellen bleiben in epithelialem Verband, während das Wesentliche der Carcinomzelle in ihrer Fähigkeit zum isolierten Bestehen und schrankenlosen, isolierenden Wachstum ihren Ausdruck findet. Demzufolge ist das Wachstum der Tumoren expansiv, es findet unter blosser, und zwar geringfügiger Verdrängung des Nachbargewebes statt, es ist langsam, wie es wohl als Folge normaler Wachstumspotenz, aber geringer oder gänzlich fehlender funktioneller Reize erklärt werden kann. So bleibt auch der von Anfang an organähnliche Aufbau erhalten. Die Mehrbildung von Bindegewebe und Muskulatur im Inneren und an der Peripherie der Tumoren möchte ich in dem Sinne auffassen, dass sie der gleichzeitigen stärkeren Entwicklung aller drei Gewebselemente des Tumors entspricht, also auf dem gleichen Prinzip wie bei der

normalen embryonalen Drüsenbildung beruht, wo die zellige Veränderung des Bindegewebes vom Epithel ausgelöst wird (Albrecht).

Die Entwicklung des Stromas ist also nicht wie beim Carcinom auf einen entzündlichen Reiz zurückzuführen; dagegen spricht ausserdem die Mitbeteiligung der Muskulatur.

So entsteht ein histologisches Bild, welches von dem des Carcinoms des Darmes für immer weit unterschieden bleibt. Die Komplexe der epithelialen Zellen scheinen sich in völligem Ruhezustande zu befinden; man findet die Zellen gleichgross, gleichgeformt und ohne alle Zeichen eines schnelleren, atypischen Wachstums oder einer Degeneration, wie sie von Hauser als charakteristisch für das Carcinom beschrieben worden sind. Auch das Verhalten der Umgebung, die ohne jede entzündliche Infiltration ist, ist in gleichem Sinne beweiskräftig.

Die Frage nach dem biologischen und klinischen Verhalten ist also dahin zu entscheiden, dass die Tumoren an sich als gutartig gelten müssen. Dies ist eigentlich selbstverständlich, nachdem einmal festgestellt ist, dass es sich mehr um eine Organ- als um eine Geschwulstbildung handelt. Bisher ist in den zahlreichen Fällen, die schon beobachtet worden sind, keine Neigung zur malignen Degeneration gefunden worden — mit einer einzigen Ausnahme. Die gleiche Erscheinung zeigt sich bei den analogen Bildungen des Genitalkanales: eine abnorme Persistenz embryonaler Organreste neigt nicht in besonderem Grade zur Geschwulstbildung (R. Meyer). Anders verhalten sich die noch nicht differenzierten versprengten Keime, was aber hier nicht in Betracht kommt.

Dass die Tumoren auch einmal in schnelleres Wachstum geraten und sogar Metastasen bilden können, zeigt ein Fall, den Versé beobachtet hat. Er fand dabei ein exquisit infiltrierendes Wachstum, diffuse Infiltration aller Darmschichten und Metastasen in den mesenterialen Lymphdrüsen. Ich glaube, dass es sich in diesem Falle um eine erst sekundäre Degeneration handelt und bin nicht der gleichen Ansicht wie Versé, der auf Grund seiner Befundes die Darmknötchen an und für sich für Carcinom hält. Wenn man alle Beobachtungen berücksichtigt, möchte man eher zu dem Resultat kommen, dass die Tumoren eine geringere Neigung zur Malignität zeigen wie das normale Pankreas.

Würde eine solche Degeneration in den Tumorzellen Platz greifen, dann müsste der Typus eines vom heterotopen Epithel ausgehenden Carcinoms entstehen. Der grösste Tumor unter den mir zur Verfügung stehenden Fällen zeigte schon ein etwas tieferes Vordringen in die Umgebung als die anderen; einige Nester fanden sich in der Längsmuskulatur. Wenn die Zellen nicht ohne alle Merkmale des Carcinoms wären, müsste man diesen Tumor schon als eine heterotope maligne Epithelwucherung auffassen.

Die Bedingungen für diese Diagnose, wie sie Lubarsch aufstellt, wären folgende:

1. das meist völlige Fehlen einer zelligen Veränderung des Bindegewebes in der Nachbarschaft,

2. die sehr viel stärkeren Abweichungen im Bau der Epithelien (gegenüber dem gewöhnlichen Carcinom),

3. die Form des retikulären Krebses und das expansive Wachstum.

Die Entwicklung der Neubildung aus verlagertem Epithel bewiese sich dann auch dadurch, dass die Lieberkühnschen Drüsen mitten unter den Geschwulstelementen vollkommen intakt erhalten sind. Denn ginge das Carcinom in kontinuierlichem Zusammenhang aus dem Darmepithel hervor, so müssten die Lieberkühnschen Drüsen in der Nähe der Geschwulst eine Veränderung zeigen. Da die Wucherung aber aus verlagertem, dem Darmepithel gegenüber schon in anderer Richtung differenziertem Epithel hervorgeht — dies zeigt die kubische Form der Tumorzellen — so bleibt das ungleichartige Epithel der Darmdrüsen unbeeinflusst. Es entspräche dies der von Letulle und Lubarsch beobachteten Tatsache, dass sich gleichartiges Epithel in der Nachbarschaft von Krebsen anders verhält als ungleichartiges. — Diese Erörterung gilt aber nur für den Fall, dass eine maligne Degeneration sich an den Zellen der Darmknötchen geltend gemacht hätte.

Zusammenfassung.

Die beschriebenen Tumoren bauen sich auf aus Nestern von Epithelien, die vom Darmepithel abstammen und deren Verlagerung in die Submukosa trotz der normalen und ererbten Fähigkeit des Darmepithels zur Drüsenbildung als abnorm aufzufassen ist. Dies ist aber an und für sich noch keine Geschwulstbildung. Erst das weitere, wenn auch langsame Wachstum rechtfertigt die Bezeichnung Tumor; es handelt sich dabei aber nicht um Carcinom, sondern um eine einfache Proliferation heterotoper Zellkomplexe.

Die gleichzeitige Mehrentwicklung von Muskulatur und Bindegewebe ist begründet durch die einem Organ entsprechende Herkunft. Die Neigung zu schnellerem Wachstum und zur malignen Degeneration ist äusserst gering.

Literatur.

Die Darmknötchen sind schon vielfach gefunden und beschrieben worden; infolge ihrer typischen Struktur und ihres sonstigen übereinstimmenden Verhaltens ist ihre Identität stets leicht ersichtlich. Da sie aber eine sehr verschiedene Beurteilung erfahren haben, möchte ich gegen-

über den einschlägigen Arbeiten noch Stellung nehmen und insbesondere versuchen, meine Auffassung gegenüber den anderslautenden zu stützen.

Am eingehendsten hat sich Oberndorfer mit den Tumoren beschäftigt, er verfügt auch über die grösste Anzahl von Fällen. In seiner ersten Veröffentlichung fasste er dieselben als Endothelkrebs auf, kommt aber zuletzt auf Grund eines zahlreichen Materials von dieser Diagnose ab. Sein Befund ist vollkommen der gleiche, wie er sich in dem mir zur Verfügung stehenden Material zeigte. Oberndorfer führt gegen die Diagnose Carcinom an, dass die Tumoren absolut gutartig sind, dass ihr Bau mit dem des gewöhnlichen Darmcarcinoms gar keine Aehnlichkeit besitzt und ferner, dass primäre grosse Dünndarmcarcinome äusserst selten, von ihm selbst überhaupt noch nicht beobachtet sind, während sich die Darmknötchen ziemlich häufig fanden, besonders seitdem er darauf achtete. Er vermutet deshalb, dass es sich nicht um Carcinom, sondern um carcinoide Missbildungen handelt, die in einer gewissen Verwandtschaft zu den Adenomyomen und Nebenpankreasanlagen stehen. —

Von den verschiedenen Autoren, welche sich zu dieser Frage äusserten, möchte ich nur E. Albrecht hervorheben. Ich habe mich seiner Auffassung im wesentlichen angeschlossen und möchte sie deshalb wörtlich zitieren:

„Es liegt hier eine ganze Gruppe zusammengehöriger kleiner tumorartiger Missbildungen vor, welche alle Grade der Differenzierung zeigen, vom gewöhnlichen tubulären Adenomyoma intestini zu Adenomyomen mit mehr oder weniger Pankreasausbildung, sowie zu den Tumoren mit undifferenziertesten carcinomartigen Zellhaufen mit Muskelfasern, die wohl Pankreasanlagen entsprechen. Gemeinsame Grundlage all dieser Bildungen ist einerseits die für das gesamte Dünndarm-Entoderm bis herab zum Meckelschen Divertikel gegebene Vermögen zur Darmdrüsen- und Pankreasbildung, welche von einfachsten, enterokystomartigen bis zu differenziertesten pankreasartigen Bildungen fortschreiten kann. Andererseits liegt stets eine proportionierte Mitentwicklung von Muskulatur der Muscularis mucosae vor: ein Beweis dafür, dass an Carcinom auch in den von Herrn Oberndorfer beschriebenen Fällen nicht zu denken ist. Trotzdem sind gerade diese Fälle auch für die allgemeine Geschwulstlehre sehr wichtig, denn wir müssen wohl gestehen, dass wir nach der Epithel-Bindegewebsanordnung, wenn die Muskelanordnung fehlte und wenn wir nicht wüssten, dass die Tumoren gutartig sind, sie für Carcinome halten würden.“ — Langhans beschreibt einen Fall, der fast identisch mit VIII gewesen sein muss, als Drüsenpolyp. Gegen diese Diagnose spricht aber der fehlende Zusammenhang der Tumornester mit dem Oberflächenepithel sowie die Anordnung der Tumorzellen zu soliden Nestern.

Sämtliche übrigen Autoren halten die Bildungen für Carcinome. Diese Auffassung ist, wie gesagt, sehr leicht möglich, wenn man nur das histologische Bild in Betracht zieht und womöglich nur über einen einzigen Fall verfügt; denn dann können keine Schlüsse auf das allgemeine Verhalten gezogen werden.

Die Beschreibung Marckwalds deckt sich dadurch am meisten mit dem von mir erhobenen Befund, dass auch er einen Zusammenhang der Tumorzellen mit dem Oberflächen- oder Drüsenepithel nicht beobachtet. Er entwirft auch sonst vollkommen das gleiche histologische Bild. Er fasst seine Beurteilung dahin zusammen, dass es sich um ein Carcinom handelt, welches sich submukös aus Zellen fötalen Ursprungs entwickelt hat.

v. Notthafft beschreibt einen Fall, bei dem die Knötchen multipel (3) im Dünndarm vorhanden waren. Trotzdem jede zellige Infiltration der Umgebung und jedes Anzeichen von einem Vordringen der Tumorzellen fehlte, bezeichnet er die Geschwulst als Carcinom. Den Ausgangspunkt sucht er in den Lieberkühnschen Drüsen: „unter scharfem Winkel abbiegend steigen die Drüsen und Zotten noch etwas am Rande der Geschwulst in die Höhe, bald aber hören sie ganz auf. Diese letzten Drüsen sind nun hochgradig verändert, nicht nur in die Länge gezogen, sondern carcinomatös verändert: dunkles polymorphes Epithel, das die Tunica propria durchbricht". Eine genauere histologische Beschreibung fehlt jedoch, und es lässt sich nicht entnehmen, ob Notthafft eine Drüse fand, die in ihren oberen Partien einschichtig, also normal war und in das Darmlumen ausmündete, während sie in der Tiefe atypische Wucherung zeigte und kontinuierlich in die Tumorkomplexe überging. Ich nehme vielmehr an, dass es sich bei den als carcinomatös angesehenen Drüsen schon um wirkliche Nester von Tumorzellen gehandelt hat; diese können, besonders wenn sie zum Teil drüsig differenziert sind, einen Uebergang von Drüsen in Carcinom vortäuschen. Die kubische Form der Tumorzellen spräche dann auch im Sinne einer ausgeprägten Degeneration.

Lubarsch beschreibt zwei Fälle, in denen beiden die Tumoren multipel aufgetreten waren. Sämtlich zeigten sie die gleiche Struktur, im zweiten Fall war die Beimischung der Muskulatur besonders deutlich. Der Tumor, an welchem Lubarsch die Diagnose Carcinom begründet, zeigt den Gewebsaufbau wie bei Fall V und die drüsige Differenzierung der Tumorzellen wie bei Fall VIII beschrieben. Der Zellkomplex, welchen Lubarsch für eine carcinomatös degenerierende Lieberkühn'sche Drüse hält, ist meiner Vermutung nach nichts anderes als ein teilweise differenzierter Verband von Tumorzellen; die beigegebene Zeichnung spricht auch in diesem Sinne.

Ich habe derartige Gebilde bei Fall VIII nicht nur in der Mukosa neben den normalen Lieberkühn'schen Drüsen, sondern auch tief im

Innern des Tumors in der Submukosa gefunden, wo es sich also auf keinen Fall um eine veränderte Darmdrüse handeln konnte. Immerhin kann, wie schon hervorgehoben, durch die Lage eines solchen Komplexes gerade an einem Bezirk, wo die Lieberkühn'schen Drüsen durch die Tumorelemente verdrängt werden, ein solcher Uebergang vom Normalen zum Carcinom vorgetäuscht werden; dies gilt besonders, wenn sich die Beobachtung nur vereinzelt findet und durch den Mangel eines Vergleichs mit möglichst zahlreichen anderen Fällen nicht richtig gedeutet werden kann. Die von Lubarsch als netzförmig beschriebene Struktur deckt sich vollkommen mit dem bei Fall V geschilderten Bild. Die innerhalb der Tumornester gelegenen luminaähnlichen Hohlräume dagegen erklärt Lubarsch als eine Folge von kolloidaler Entartung, also einer geringeren Lebensdauer der Zellen, wie sie sich bei Carcinom findet; ich habe den gleichen Befund bei Tumor V ausführlich beschrieben und an dortiger Stelle meine anderslautende Erklärung zu begründen versucht.

Auf Grund der Beschreibung und der Zeichnungen, welche Lubarsch gibt, möchte ich annehmen, dass es sich auch in seinen Fällen wahrscheinlich nicht um Carcinom handelt.

Den von Versé beschriebenen Fall habe ich schon kurz erwähnt. Dies ist die einzige Beobachtung von einem geschwulstähnlichen Vordringen der Tumorelemente: die epithelialen Zellen fanden sich sogar in den mesenterialen Lymphdrüsen. Ob es sich dabei um eine bösartige, dem Carcinom entsprechende Wucherung, oder nur um heterotopes Wachstum handelt, welches an sich absolut gutartig sein kann (Lubarsch, R. Meyer), möchte ich dahingestellt sein lassen. Bevor nicht die Zeichen einer destruierenden Wirkung auf die Umgebung ausgeprägt sind, kann nach dem jetzigen Stande der Wissenschaft jedenfalls nicht von Carcinom die Rede sein.

Bei der Durchsicht der Literatur fand ich also, dass die Darmknötchen bisher — mit Ausnahme der letzten Arbeiten Oberndorfer's — stets als Carcinom beschrieben wurden. Sie gewannen dadurch, wenn auch ohne berechtigten Zusammenhang, Beziehung zu dieser praktisch wichtigsten Geschwulst, und es war jetzt von Interesse, einen einwandfreien Fall von primärem Dünndarmcarcinom zu finden. Wie aber schon Lubarsch angibt, existiert nirgends eine ausführliche histologische Beschreibung eines solchen. Die übrigen Arbeiten behandeln zum Teil Carcinome, welche von der Ileocökalklappe ausgehen (die französischen Autoren), teils metastatische (u. a. auch der Fall Waldeyer's), Geschwülste und teils Tumoren, welche nicht als Carcinom gelten können. Die neueste Literatur über diesen Gegenstand (citiert bei Thorel, Ergebnisse der allgem. Path. V) konnte ich im Original noch nicht prüfen. Auf jeden Fall ergab sich für mich die Folgerung, dass das primäre

Dünndarmcarcinom eine ausserordentlich seltene Neubildung ist — ein, wie schon Oberndorfer hervorhebt, auffallender Gegensatz zu den beschriebenen epithelialen Tumoren, die sich doch ziemlich häufig finden. So erhielt die Annahme, dass die Darmknötchen nichts mit der Carcinombildung zu tun haben, noch nachträglich grössere Beweiskraft.

Zum Schlusse drängt es mich, Herrn Professor Hauser für die liebenswürdige Anleitung, die er meiner Arbeit zu teil werden liess, und Herrn Professor Spuler, der mir sehr wertvolle Anregungen gab und bei der Durchsicht der Serien behilflich war, meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Zu besonderem Dank fühle ich mich Herrn Privatdozent Dr. H. Merkel verpflichtet, der mir das gesamte Material zur Verfügung stellte und mich sofort auf die einschlägige Literatur hinwies.

Literaturverzeichnis.

1. Oberndorfer, Carcinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie. I. 3 u. 4.
2. Oberndorfer, Ueber die kleinen Dünndarmcarcinome. Verhandlungen der Deutschen Gesellsch. f. Pathologie. 1907. 11. Tagung.
3. Oberndorfer, Ziegler's Beitr. Bd. 24. (Mitteilungen aus d. pathologischen Institut zu Genf.)
4. Marckwald, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 1033.
5. v. Notthafft, Ueber einen Fall multipler Primärkrebse des Dünndarms. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 43.
6. v. Notthafft, Ueber die Entstehung der Carcinome. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 54.
7. Walter, Ueber das multiple Auftreten primärer bösartiger Neoplasmen. Arch. f. klin. Chirurgie. 1896. Bd. 53.
8. Hauser, Zur Histogenese des Krebses. Virchow's Arch. Bd. 38.
9. Lubarsch, Ueber den primären Krebs des Ileum. Virchow's Arch. Bd. 111.
10. Langhans, Ein Drüsenpolyp des Ileum. Virchow's Arch. Bd. 38.
11. Albrecht, Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. I. H. 3 u. 4.
12. Trappe, Ueber geschwulstartige Fehlbildungen von Niere, Milz, Haut und Darm. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. I. H. 1.
13. R. Meyer, Embryonale Gewebseinschlüsse in den weiblichen Genitalien. Ergebnisse d. allgem. Pathol. IX. Abteil. 2.
14. Thorel, Spezielle Pathologie des Magendarmkanals. Ergebnisse d. allgem. Pathol. V.
15. Thorel, Histologisches über Nebenpankreas. Virchow's Archiv. Bd. 173. S. 281.

16. Glinski, Ueber Nebenpankreas. Virchow's Archiv. Bd. 164.
17. E. Albrecht, Ein Fall von Pankreasbildung im Meckel'schen Divertikel. Sitzungsbericht d. Gesellsch. f. Morphol. u. Phys. in München. XVII. 1901.
18. Hueter, Beitrag zur Kenntnis der angeborenen Darmgeschwülste. Ziegler's Beiträge. XIX. S. 2.
19. Lubarsch, Carcinom. Referat. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. XII. 1908.
20. Versé, Ueber die Histogenese der Schleimhautcarcinome. Verhandlungen d. Deutschen Pathol. Gesellsch. XII.
21. Robert Meyer, Demonstration einer bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnten heterologen Epithelwucherung des Darmepithels. Verhandlungen d. Deutschen Pathol. Gesellsch. XII. 1908.
22. Die von Lubarsch (unter 9) angegebene Literatur über Dünndarmcarcinome.

Lebenslauf.

Erich Toenniessen wurde geboren am 13. November 1883 zu Schweinfurt als Sohn des Dr. med. Gottfried Toenniessen und seiner Gemahlin Julie, geb. Erich. Nach Erledigung der vier ersten Volksschulklassen besuchte er das Luitpold- und Theresien-Gymnasium zu München, das er 1902 absolvierte. Hierauf studierte er die ersten 4 Semester in Erlangen, das 5. in München, wo er die ärztliche Vorprüfung ablegte, das 6. in München, das 7.—10. in Erlangen, wo er die ärztliche Prüfung ablegte. Das praktische Jahr brachte er am hygienischen Institut zu München (2 Monate), am pathologischen Institut zu Erlangen (3 Monate), am physiologischen Institut zu Heidelberg (3 Monate) und an der II. medizinischen Klinik zu München (6 Monate) zu und beendete es am 1. März 1909.